

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
*NICOLAE TESTEMIȚANU*

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.72-002.78-06-07-08-037(043.2)

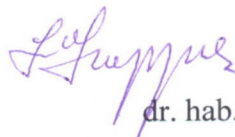
**ROTARU LARISA**

**COMORBIDITĂȚI ÎN GUTĂ: STUDIUL POLIMORFISMULUI CLINIC,  
DIAGNOSTICULUI, STRATEGIILOR DE TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC**

**321.04 - REUMATOLOGIE**

Teză de doctor habilitat în științe medicale

**Consultanți științifici:**



**Liliana Groppa,**

dr. hab. șt. med., profesor universitar,  
Disciplina de reumatologie și nefrologie

**Larisa Spinei,**

dr. hab. șt. med., profesor universitar,  
Catedra de medicină socială și management  
„Nicolae Testemițanu”



**Autor:**



**Larisa Rotaru,**

dr. șt. med., conferențiar universitar,  
Disciplina de reumatologie și nefrologie

**CHIȘINĂU, 2024**

© Larisa Rotaru, 2024

## CUPRINS

<b>CUPRINS</b> .....	<b>3</b>
<b>ADNOTARE</b> .....	<b>4</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>5</b>
<b>PEZIOME</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTA TABELELOR</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA FIGURILOR</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCERE</b> .....	<b>13</b>
<b>1. ASPECTE COMORBIDE ÎN GUTĂ</b> .....	<b>21</b>
1.1. Prevalența, incidența, factorii provocatori în diferite vârste.....	21
1.2. Hiperuricemia, afectările articulare, extraarticulare la pacienți vârstnici cu gută .....	43
1.3. Calitatea asistenței medicale și analiza clinico-economică în determinarea costurilor tratamentului pentru pacienții vârstnici cu gută.....	54
1.4. Sinteza capitolului .....	57
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE</b> .....	<b>58</b>
2.1. Caracteristicile generale ale studiului .....	58
2.2. Metode de cercetare .....	63
2.3. Metode de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor .....	70
2.4. Sinteza capitolului .....	73
<b>3. CARACTERISTICILE MANIFESTĂRILOR CLINICE ALE GUTEI</b> .....	<b>74</b>
3.1. Analiza fundalului comorbid pentru gută în diferite grupuri de vârstă .....	74
3.2. Studiarea incidenței maladiilor dismetabolice, cardiovasculare, a afectărilor renale, osteoarticulare la pacienții cercetați.....	82
3.3. Sinteza capitolului .....	97
<b>4. COMORBIDITĂȚILE GUTEI LA VÂRSTNICI</b> .....	<b>99</b>
4.1. Caracteristica pacienților vârstnici, factorii provocatori .....	99
4.2. Analiza comparativă comorbidităților la pacienții vârstnici și adulți.....	112
4.3. Sinteza capitolului .....	124
<b>5. COSTURILE TRATĂRII UNUI PACIENT ÎN VÂRSTĂ CU GUTĂ</b> .....	<b>126</b>
5.1. Calcularea și analiza costurilor directe ale acordării asistenței medicale pacienților cu gută în funcție de vârstă și comorbiditate .....	126
5.2. Aprecierea costurilor pe caz tratat staționar și elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor în funcție de evoluție .....	142
5.3. Sinteza capitolului .....	149
<b>DISCUȚIA REZULTATELOR: DIVERSITATEA COMORBIDITĂȚILOR ÎN GUTĂ – PREMIZA UNOR STRATEGII PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC</b> .....	<b>152</b>
<b>CONCLUZII GENERALE</b> .....	<b>177</b>
<b>RECOMANDĂRI</b> .....	<b>179</b>
Recomandări pentru procesul didactic.....	179
Recomandări practice .....	179
<b>SUGESTII PRIVIND CERCETĂRILE DE PERSPECTIVĂ</b> .....	<b>180</b>
<b>BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ</b> .....	<b>181</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>203</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>253</b>

## ADNOTARE

**Rotaru Larisa „Comorbidități în gută: studiul polimorfismului clinic, diagnosticului, strategiilor de tratament și prognostic”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2024.**

**Structura tezei.** Lucrarea a fost expusă pe 256 de pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, discuții, 8 concluzii și 12 recomandări, indice bibliografic (240 de titluri), 36 de figuri, 45 de tabele, 13 anexe. Rezultatele cercetării au fost prezentate în 62 de publicații.

**Cuvinte-cheie:** acid uric, hiperuricemie, gută, boli metabolice, comorbidități, diagnostic, scorul de severitate.

**Domeniul de studiu.** Reumatologie

**Scopul studiului.** Evaluarea comorbidității pacienților de diferite vârste afectați de gută cu argumentarea clinică și economică privind îmbunătățirea managementului de evaluare clinico-paraclinică în acordarea asistenței medicale acestor pacienți.

**Obiectivele studiului.** 1. Evaluarea statutului comorbid la pacienții suferinzi de gută de diferite vârste.

2. Analiza evoluției procesului inflamator și a progresiei bolii la pacienții cu gută prin prisma diferitor decade ale vârstei. 3. Specificarea modificărilor patologice ale organelor interne și a particularităților evolutive ale afectărilor extraarticulare la pacienții cu gută. 4. Determinarea factorilor provocatori și a influenței lor asupra debutului, caracteristicilor și evoluției gutei la persoanele vârstnice. 5. Analiza posibilității corecției factorilor provocatori la pacienții vârstnici prin ajustarea tratamentului non-farmacologic și farmacologic.

6. Determinarea fezabilității economice exprimate prin analiza costurilor medicale directe în funcție de vârstă și comorbiditate, cu elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor. 7. Analiza economică a costurilor unui caz tratat staționar, cu elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor în funcție de evoluție.

8. Elaborarea recomandărilor pentru eficientizarea managementului clinic și fezabilității economice de acordare a asistenței medicale pacienților vârstnici cu gută.

**Noutatea și originalitatea științifică.** În cadrul unui studiu observațional, descriptiv, transversal, pacienții cu gută au fost cercetați multidimensional. Au fost evaluate factorii provocatori, debutul și evoluția, frecvența comorbidităților la pacienții vârstnici cu gută în comparație cu indicatorii similari ai pacienților din alte grupuri de vârstă. A fost efectuată o evaluare a conformității „practicii tipice” de gestionare a pacienților vârstnici cu gută într-un cadru spitalicesc, ținând cont de recomandările internaționale valabile pentru perioada studiului. S-a demonstrat importanța factorilor controlabili dobândiți care afectează severitatea gutei la pacienții vârstnici, dintre care: administrarea diureticelor și dozelor mici de Acidul acetilsalicilic, obezitatea, respectarea dietei și consumul excesiv de alcool. S-au analizat recomandările pentru îmbunătățirea metodologiei de analiză clinică și economică a costurilor de acordare a asistenței medicale pacienților vârstnici cu gută, luând în considerare corectarea contextului comorbid, acestea fiind fundamentate și testate științific.

**Problema științifică importantă soluționată în teză.** Pe baza analizei factorilor provocatori care cauzează guta la vârstnici, au fost identificate principalele metode de abordare optimă a prevenirii și tratamentului acesteia, care includ medicamente (diuretice, Acidul acetilsalicilic), nerespectarea regimului alimentar, consumul de alcool și prezența sindromului metabolic. În baza datelor obținute, a fost determinat rolul semnificativ al comorbidităților în formarea costurilor pentru furnizarea de asistență medicală pacienților vârstnici cu gută. În special, prezența HTA, CPI, BCR crește semnificativ aceste costuri. Sunt prezentate recomandări metodice pentru optimizarea metodologiei de modelare a costurilor de acordare a îngrijirilor medicale unui pacient vârstnic cu gută, ținând cont de comorbidități, care includ revizuirea numărului de examinări, atât de laborator, cât și instrumentale, pentru fiecare boală comorbidă.

**Semnificația teoretică.** Datele epidemiologice obținute privind distribuția frecvenței factorilor provocatori de gută la pacienții vârstnici vor permite stratificarea determinată științific a riscurilor la anumiți pacienți și vor fi utilizate în mod activ la crearea recomandărilor pentru prevenirea și tratamentul bolii. Caracteristicile debutului și ale evoluției gutei la pacienții vârstnici identificați pe parcursul studiului în comparație cu pacienții de vârstă medie vor optimiza desfășurarea măsurilor diagnostice și terapeutice la pacienții din acest grup de vârstă.

**Valoarea aplicativă.** Analizându-se factorii provocatori pentru dezvoltarea gutei la vârstnici, au fost identificate principalele cauze care afectează lipsa unei abordări optime a prevenirii și tratamentului acesteia. În baza datelor obținute, a fost determinat un rol semnificativ al patologiei comorbide în formarea costurilor pentru furnizarea de asistență medicală pacienților vârstnici cu gută. Sunt prezentate recomandări metodice pentru optimizarea metodologiei de modelare a costurilor de acordare a îngrijirilor medicale unui pacient vârstnic cu gută, ținând cont de patologia concomitentă.

**Implementarea rezultatelor.** Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Guta la adult”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica Disciplinei de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și în secția de Artrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

## SUMMARY

Rotaru Larisa: „*Gout comorbidities: the study of clinical polymorphism, diagnosis, treatment strategy and prognosis*”. PhD thesis habilitated in Medical Sciences, Chisinau, 2024.

**Thesis structure.** The work was exposed on 256 pages of electronic text and is divided into: introduction, 5 chapters, discussions, 8 conclusions and 12 recommendations, bibliographic index (240 titles), 36 figures, 45 tables, 13 annexes. The results of the research were presented in 62 publications.

**Keywords:** uric acid, hyperuricemia, gout, metabolic diseases, comorbidities, diagnosis, severity score.

**Domain of research.** Rheumatology

**Aim of the study.** Assessment of the comorbidity of patients of different ages affected by gout with clinical and economic rationale for improving the management of clinical-paraclinical assessment in providing care to these patients.

**Study objectives.** 1. Assessment of comorbid status in gout patients of different ages. 2. Analysis of the evolution of the inflammatory process and disease progression in patients with gout in the different decades of age. 3. Specify the pathological changes of internal organ pathology and the evolutionary peculiarities of extra-articular damage in patients with gout. 4. Determine the triggering factors and their influence on the onset, characteristics and evolution of gout in the elderly. 5. Analysis of the possibility of correcting modifiable risk factors in elderly patients by adjusting non-pharmacological and pharmacological treatment. 6. Determination of economic feasibility expressed by analysis of direct medical costs according to age and comorbidity, with elaboration of principles of cost efficiency. 7. Economic cost analysis of an inpatient case, with development of cost efficiency principles according to evolution. 8. Development of recommendations for streamlining clinical management and economic feasibility of providing care to elderly patients with gout.

**Scientific novelty and originality.** In an observational, descriptive, cross-sectional study, patients with gout were investigated multidimensionally. Challenging factors, onset and progression, frequency of comorbidities in elderly patients with gout were assessed in comparison with similar indicators of patients in other age groups. An assessment of the compliance of the „typical practice” management of elderly patients with gout in a hospital setting was performed, taking into account the international guidelines valid for the study period. The importance of acquired controllable factors affecting the severity of gout in elderly patients was demonstrated, including: the administration of diuretics and low doses of Acetylsalicylic acid, obesity, dietary compliance and excessive alcohol consumption. Recommendations for improving the methodology of clinical and economic cost analysis of healthcare delivery for elderly patients with gout, taking into account the correction of the comorbid context, have been reviewed and are scientifically substantiated and tested.

**The scientific problem solved in the thesis.** Based on the analysis of the factors that cause gout in the elderly, the main methods of optimal approach to its prevention and treatment have been identified, which include drugs (diuretics, Acetylsalicylic acid), dietary non-compliance, alcohol consumption and the presence of metabolic syndrome. Based on the data obtained, the significant role of comorbidities in shaping the costs of providing care to elderly patients with gout was determined. In particular, the presence of ischemic heart disease, chronic heart failure, chronic renal failure significantly increases these costs. Methodological recommendations are presented for optimizing the methodology for modeling the costs of providing health care to an elderly patient with gout, taking into account comorbidities, which include reviewing the number of examinations, both laboratory and instrumental, for each comorbid disease.

**Theoretical significance.** The epidemiological splints obtained on the distribution of the frequency of gout risk factors in elderly patients will allow scientifically determined stratification of risks in certain patients and will be actively used to create recommendations for the prevention and treatment of the disease. The characteristics of the onset and development of gout in elderly patients identified during the study compared to middle-aged patients will optimize the conduct of diagnostic and therapeutic measures in patients in this age group.

**Applicative value of the study.** When analyzing the factors that cause the development of gout in elderly, the main causes affecting the lack of an optimal approach to its prevention and treatment have been identified. Based on the data obtained, a significant role of comorbid pathology in the formation of costs for the provision of medical care to elderly patients with gout was determined. Methodical recommendations are presented for optimizing the methodology for modeling the costs of providing medical care to an elderly patient with gout, taking into account the concomitant pathology.

**Results implementation.** The results of the study were included in the National Clinical Protocol „Gout in adult”, is applied in the didactic process of the Department of Internal Medicine, in the practice Department of Rheumatology and Nephrology of *Nicolae Testemitanu* SMPHU and in the Clinical Department of Arthrology of *Timofei Moşneaga* Republican Clinical Hospital.

## РЕЗЮМЕ

**Ротару Лариса:** „Сопутствующие заболевания при подагре: изучение клинического полиморфизма, диагностика, стратегии лечения и прогноз”. **Диссертация на соискание степени доктора хабилитат медицинских наук, Кишинэу, 2024.**

**Структура диссертации.** Работа представлена на 256 страницах электронного текста и состоит из: введения, 5 глав, обсуждение, 8 выводов, 12 практических рекомендаций, библиографии (240 источника), 36 рисунков, 45 таблиц, 13 приложений. Результаты исследования были опубликованы в 62 научных работах.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, метаболические заболевания, сопутствующие заболевания, диагностика, оценка тяжести.

**Область исследования.** Ревматология

**Цель исследования.** Оценка коморбидности пациентов разного возраста, страдающих подагрой, с клинико-экономическим обоснованием для улучшения управления клинико-параклинической оценкой при оказании помощи этим пациентам.

**Задачи исследования.** 1. Оценка коморбидного статуса у больных подагрой разного возраста. 2. Анализ эволюции воспалительного процесса и прогрессирования заболевания у пациентов с подагрой в разных возрастных категориях. 3. Уточнить патологические изменения внутренних органов и эволюционные особенности внесуставного поражения у больных подагрой. 4. Определить триггерные факторы и их влияние на возникновение, характеристики и эволюцию подагры у пожилых людей. 5. Анализ возможности коррекции модифицируемых факторов риска у пациентов пожилого возраста путем корректировки нефармакологического и фармакологического лечения. 6. Определение экономической целесообразности, выраженной в анализе прямых медицинских затрат в зависимости от возраста и коморбидности, с разработкой принципов экономической эффективности. 7. Анализ экономических затрат на стационарный случай с разработкой принципов эффективности затрат в зависимости от эволюции. 8. Разработка рекомендаций по оптимизации клинического менеджмента и экономической целесообразности оказания помощи пожилым пациентам с подагрой.

**Научная новизна.** В обсервационном, описательном, перекрестном исследовании пациентов с подагрой были комплексно обследованы. Были оценены провоцирующие факторы, дебют и эволюция заболевания, частота сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов с подагрой в сравнении с аналогичными показателями пациентов других возрастных групп. Проведена оценка соответствия „типичной практики” ведения пожилых пациентов с подагрой в условиях стационара с учетом международных рекомендаций, действующих на период исследования. Показана важность приобретенных контролируемых факторов, влияющих на тяжесть подагры у пожилых пациентов, в том числе: прием диуретиков и низких доз ацетилсалициловой кислоты, ожирение, соблюдение диеты и чрезмерное употребление алкоголя. Рассмотрены и научно обоснованы рекомендации по совершенствованию методологии анализа клинико-экономических затрат на оказание медицинской помощи пожилым пациентам с подагрой с учетом коррекции коморбидных заболеваний.

**Важность решенной научной проблемы.** На основе анализа факторов, вызывающих подагру у пожилых, определены основные методы оптимального подхода к ее профилактике и лечению, к которым относятся лекарственные препараты (диуретики, ацетилсалициловая кислота), несоблюдение диеты, употребление алкоголя и наличие метаболического синдрома. На основании полученных данных, была определена значительная роль сопутствующих заболеваний в формировании затрат на оказание помощи пожилым пациентам с подагрой. В частности, наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности значительно увеличивает эти затраты. Представлены методические рекомендации по оптимизации методики моделирования затрат на оказание медицинской помощи пожилому пациенту с подагрой с учетом коморбидных заболеваний, которые включают пересмотр количества обследований по каждому коморбидному заболеванию.

**Теоретическая значимость.** Полученные эпидемиологические данные по распределению частоты провоцирующих факторов при подагре у пациентов пожилого возраста позволили определить стратификацию рисков у отдельных пациентов и были использованы для создания рекомендаций по профилактике и лечению заболевания. Выявленные в ходе исследования особенности возникновения и развития подагры у пациентов пожилого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста позволили оптимизировать проведение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов этой возрастной группы.

**Прикладная значимость.** При анализе провоцирующих факторов развития подагры в старческом возрасте выявлены основные причины, влияющие на отсутствие оптимального подхода к ее профилактике и лечению. На основании полученных данных определена значительная роль коморбидной патологии в формировании затрат на оказание медицинской помощи пожилым пациентам с подагрой. Представлены методические рекомендации по оптимизации методики моделирования затрат на оказание медицинской помощи пожилому пациенту с подагрой с учетом сопутствующей патологии.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования были включены в Национальный Клинический Протокол „Подагра у взрослых”, были внедрены в дидактическом процессе и в практику Дисциплины ревматологии и нефрологии, Департамента Внутренних Болезней, ГУМФ „Николае Тестемицану” и в отделении Артрологии Республиканской Клинической Больницы „Тимофей Мошняга”.

## LISTA TABELELOR

2.1.	Protocoalele clinice naționale de acordare a serviciilor medicale pentru pacienții cu gută și maladii comorbide	60
3.1.	Analiza ANOVA factorială pentru estimarea relațiilor vârstă – grad de severitate – sex biologic	76
3.2.	Comparațiile multiple conform vârstei pacienților și gradului de severitate	76
3.3.	Analiza omogenității din loturile cercetate	77
3.4.	Numărul de articulații afectate în funcție de gradul de severitate și sexul	77
3.5.	Statistici descriptive pentru durata tratamentului în funcție de gradul de severitate și sexul biologic	78
3.6.	Distribuirea comorbidităților la grupul de pacienți cu gută	79
3.7.	Distribuirea comorbidităților la grupul de pacienți cu gută în funcție de sex	80
3.8.	Componentele sindromului metabolic la pacienți cu gută în funcție de gradul de severitate	82
3.9.	Evaluarea comparativă pentru comorbidități cu dereglări metabolice în funcție de gradul de severitate	83
3.10.	Evaluarea comparativă a comorbidităților cardiovasculare în funcție de gradul de severitate	86
3.11.	Prezența hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice la pacienții cu gută în funcție de gradul de severitate	87
3.12.	Evaluarea comparativă pentru comorbidități renale în funcție de gradul de severitate	88
3.13.	Prezența afecțiunilor renale la decompensarea procesului gutos	90
3.14.	Evaluarea comparativă a patologiilor comorbide osteoarticulare în funcție de gradul de severitate al gutei	92
3.15.	Administrarea principalelor grupuri de medicamente printre pacienții studiați	94
3.16.	Tratamentul comparativ cu Alopurinol și Febuxostat în dependență de prezența tofilor, nefrolitiazii, osteoartritei	96
4.1.	Repartizarea pacienților vârstnici după sex	99
4.2.	Repartizarea pacienților vârstnici după prezența tofilor	100
4.3.	Caracteristicile clinice ale evoluției gutei la pacienții vârstnici	101
4.4.	Caracteristicile datelor antropometrice ale pacienților vârstnici	102
4.5.	Administrării diureticelor înainte de debutul gutei în ambele grupuri	102
4.6.	Frecvența comparativă a consumului de băuturi alcoolice la pacienții cu gută cu vârste diferite de debut	103
4.7.	Terapie antihipertensivă cu debutul HTA înainte debutul gutei, ani	104
4.8.	Excesul de greutate și obezitatea la pacienții cu gută	105
4.9.	Vârsta de apariție a excesului ponderal și a obezitității care a precedat debutul gutei	105
4.10.	Frecvența afecțiunilor patologice înainte debutul gutei	106
4.11.	Vârsta medie de dezvoltare a maladiilor care au precedat debutul gutei	107
4.12.	Comparații între grupuri de pacienți pentru aprecierea funcției renale după rata filtrării glomerulare	108
4.13.	Comparații între grupuri de pacienți după articulațiile implicate la debutul gutei	109
4.14.	Momentul stabilirii evoluției cronice a artritei	110
4.15.	Caracteristicile datelor statutare ale pacienților incluși în studiu	111

4.16.	Frecvența administrării unor medicamente la pacienții incluși în studiu	111
4.17.	Prezența afecțiunilor cardiovasculare în diferite grupuri de vârstă și gradul de severitate	112
4.18.	Prezența componentelor sindromului metabolic în funcție de vârsta pacienților și gradul de severitate a gutei	114
4.19.	Afecțiunile renale la pacienții cu gută în funcție de vârstă	116
4.20.	Patologiile osteoarticulare asociate la pacienții incluși în studiu	118
4.21.	Conformitatea principiilor de bază ale tratamentului pacienților cu gută cu recomandările EULAR și Protocolul Clinic Național pentru tratamentul gutei	120
4.22.	Administrarea tratamentului simptomatic pacienților incluși în studiu în funcție de vârstă	122
4.23.	Comparația tratamentului uricodepresiv în condiții de ambulatoriu între loturile studiate și gradul de severitate	123
5.1.	Costurile tratamentului gutei și al fiecărei maladii comorbide timp de 1 an calendaristic, LMD	127
5.2.	Ponderea serviciilor totale în costul furnizării de asistență medicală pentru gută și maladii comorbide, LMD	143
5.3.	Costurile tratamentului gutei în asociere cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul I, luând în considerare marginalitatea, LMD	144
5.4.	Costurile tratamentului gutei în combinație cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul II, luând în considerare marginalitatea, LMD	145
5.5.	Costurile medii pentru tratamentul pacienților cu gută pe an, LMD	148



## LISTA FIGURILOR

1.1.	Estimări ale prevalenței gutei standardizate pe vârstă la 100.000 de locuitori în 2017 conform Safiri S. și coaut., 2020	21
1.2.	Numărul global de cazuri prevalente și estimări ale prevalenței gutei la 100.000 de locuitori în 2017, în funcție de vârstă și sex conform Safiri S. și coaut., 2020	22
1.3.	Rata de incidență standardizată pe vârstă a gutei la 100.000 de locuitori în 2017 conform Safiri S. și coaut., 2020	24
1.4.	Ani trăiți cu dizabilitate standardizați pe vârstă din cauza gutei atribuibili factorilor provocatori pentru 21 de regiuni din studiul Global Burden of Disease (GBD) în 2017, în funcție de sex conform Safiri S. și coaut., 2020	26
1.5.	Incidența cumulativă a gutei în funcție de statusul inițial al sindromului metabolic conform Eun Y. și coaut., 2020	32
1.6.	Nivelurile de acid uric din eșantionul total, persoanele sănătoase și persoanele cu sindrom metabolic conform Bowden R.G. și coaut., 2020	33
1.7.	Prevalența sindromului metabolic și a componentelor sale în grupul hiperuricemic și non-hiperuricemic conform Ali N. și coaut., 2019	43
1.8.	Riscul cumulativ de deces în general comparând cazurile și controalele stratificate în funcție de sex conform Dehlin M. și coaut., 2022	46
2.1.	Designul studiului	58
3.1.	Histograma și graficul Q-Q Plot pentru analiza de distribuție a vârstei, ani	74
3.2.	Repartizarea pacienților incluși în studiu după gradul de severitate conform sexului, ani	75
3.3.	Rata prezenței tofilor în funcție de gradul de severitate în lotul studiat	78
3.4.	Repartizarea gradului de severitate a diabetului zaharat de tip 2 printre pacienții incluși în studiu	84
3.5.	Repartizarea gradului de severitate a dislipidemieii printre pacienții incluși în studiu	84
3.6.	Repartizarea gradului de severitate a obezității printre pacienții incluși în studiu	85
3.7.	Numărul mediu de articulații afectate în gută și gradul de severitate a obezității la pacienții incluși în studiu	85
3.8.	Repartizarea gradului de severitate a hipertensiunii arteriale la pacienții incluși în studiu	87
3.9.	Repartizarea gradului de severitate a cardiopatiei ischemice la pacienții incluși în studiu	88
3.10.	Repartizarea gradului de severitate a nefropatiei tubulo-interstițială cronică la pacienții incluși în studiu	89
3.11.	Repartizarea gradului de severitate a nefrolitiazii la pacienții incluși în studiu	89
3.12.	Valoarea medie ureei serice (a), proteinuriei (b), acidul uric în urină (c), creatininei serice (d), acidului uric seric (e) și prezența tofilor	91
3.13.	Repartizarea gradului de severitate cu patologii osteoarticulare (artrită psoriazică (a), spondiloartrită degenerativă (b), osteoartrită (c)) la pacienții incluși în studiu	93
3.14.	Frecvența utilizării medicamentelor (antiinflamatoarele nesteroidiene (a), glucocorticosteroizi (b), Colchicină (c), Alopurinol (d), Febuxostat (e)) în tratamentul complex al gutei în concordanță cu severitatea expresiei clinice	95
4.1.	Repartizarea pacienților grupului II după vârstă	99
4.2.	Gradul de severitate a gutei în funcție de vârsta pacienților	100

4.3.	Valoarea medie de severitate a gutei și numărul articulațiilor afectate	110
4.4.	Gradul de severitate a gutei și prezența cardiopatiei ischemice (a) și hipertensiunii arteriale (b)	113
4.5.	Gradul expresiei diabetului zaharat de tip 2 (a), steatozei hepatice (b) și dislipidemie (c) manifestată în funcție de vârsta pacienților	115
4.6.	Frecvența nefropatiei tubulo-interstițiale cronice (a) și nefrolitiazii (b) în grupurile de pacienți în funcție de vârstă	117
4.7.	Ponderea formelor clinice ale artritei psoriazice la pacienții incluși în studiu	119
4.8.	Ponderea formelor clinice ale spondilopatiei degenerative la pacienții incluși în studiu	119
4.9.	Ponderea formelor clinice ale osteoartritei la pacienții incluși în studiu	120
4.10.	Comparația administrării medicamentelor conform gradului de severitate a gutei și vârstei pacienților	121
5.1.	Costurile generale pentru un an de tratament în ambulatoriu, asociat cu o singură perioadă de tratament în staționar, LMD	143
5.2.	Costurile tratamentului gutei în asociere cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul I (a) și în grupul II (b), luând în considerare marginalitatea, LMD	147
6.1.	Forest plot studiilor realizate despre afectarea renală la pacienții cu gută	153

## LISTA ABREVIERILOR

ACR	Colegiul American de Reumatologie
ADSS	Alcohol Drug Services Study
AII	angiotensină II
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
ARIC	riscul de ateroscleroză în comunități
AU	acid uric
B	bărbați
BCR	boală cronică renală
BCV	boli cardiovasculare
CPPD	cristale de pirofosfat de calciu dihidrat
CT	tomografie computerizată
CV	cardiovascular
CPI	cardiopatie ischemică
DZ de tip 1	diabet zaharat de tip 1
DZ de tip 2	diabet zaharat de tip 2
IECA	inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei
EULAR	Liga Europeană Împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism)
F	femei
FDA	food and drug administration
FRPF	fosforibozil pirofosfat
GCS	glucocorticosteroizi
GI	gastrointestinale
GL	grad de libertate
GFR	rata estimată de filtrare glomerulară
HbA1c	hemoglobina glicată
HDL	lipoproteine cu densitate mare
HGRPT	hipoxantin guanin fosforibozil transferaza
HTA	hipertensiune arterială
HU	hiperuricemie
IFD	articulație interfalangiană distală
IFP	articulație interfalangiană proximală

ICC	insuficiență cardiacă cronică
IMA	infarct miocardic acut
IL	interleukine
IMC	indicele masei corporale
IRA	injurie renală acută
ÎI	interval de încredere
LDL	lipoproteină cu densitate joasă
MMP	metaloproteinază matricială
MTF	articulație metatarsofalangiană
MUS	microcristale monourat de sodiu
NHANES	Studiul Național de Sănătate și Nutriție (National Health and Nutrition Examination Survey)
NO	oxidul nitric
OMERACT	Măsurarea Rezultatelor în Reumatologie (Outcome Measurement in Rheumatology)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
OA	osteoartrită
PCN	protocolul clinic național
PCI	protocolul clinic instituțional
PCR	proteina C-reactivă
PRPP	fosforibozil pirofosfat
RI	rezistență la insulină
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RR	riscul relativ
RȘ	raportul șanselor
SM	sindromul metabolic
TCAT	instrumentul de analiză a costurilor de tratament
TNF- $\alpha$	factorul de necroză tumorală- $\alpha$
TRAP	fosfatază acidă rezistentă la tartrat
ULT	terapia de scădere a urațiilor
USG	ultrasonografie
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

## INTRODUCERE

Guta este o boală caracterizată prin depunerea cristalelor de monourat de sodiu în diferite țesuturi, organe și prin declanșarea inflamației care se dezvoltă din această cauză la pacienții cu hiperuricemie (HU) provocată de factori de mediu și/sau genetici [1-3].

Prevalența globală a gutei variază între 1% și 4%, iar incidența între 0.1% și 0.3%. Cea mai mare prevalență este atestată în Asia, determinată fiind de un aspect genetic. Conform datelor din registrul Global Health Data Exchange (GHDx) [3] și din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [4], în 2017 au existat 7.44 milioane de cazuri (incidență 0.097%) de gută la nivel mondial, o prevalență de 4.22 milioane de cazuri (0.54%) și 1.28 milioane de decese (0.051% din totalul deceselor). În ceea ce privește distribuția pe sexe, în ultimii 25 de ani, bărbații au fost în fruntea incidenței, prevalenței și pierderii sănătății referitor la gută. Iar această rată crește odată cu vârsta, până la 64 de ani, și se corelează cu indicele socio-demografic (ISD). Riscul de gută este de trei ori mai mare în regiunile cu un ISD ridicat decât în cele cu un ISD scăzut. În 2005 au fost identificate 2.6 milioane de cazuri noi de gută, prognosticul fiind de până la 3.6 milioane de cazuri în 2025 [3]. OMS avertizează că numărul deceselor cauzate de gută ar putea crește cu 55% în 2060 [4].

În același timp, în majoritatea țărilor dezvoltate ale lumii, situația demografică se caracterizează printr-o creștere a numărului relativ de persoane vârstnice, frecvența apariției gutei în rândul acestora este maximă, în special la cele cu vârsta de peste 80 de ani, prevalența ajunge la 11-13%, iar incidența la 0.4% [3, 5]. Guta la pacienții vârstnici se caracterizează nu numai printr-un fond comorbid pronunțat, ci și printr-un risc ridicat de patologie concomitentă, care provoacă dificultăți în gestionarea lor [6].

Cu toate acestea, în pofida interesului crescut recent pentru problema gutei la vârstnici, numărul de studii care vizează o analiză comparativă a bolii în diferite grupuri de vârstă este limitat și se reduce la descrierea cazurilor clinice individuale [3, 7].

După Thomas Bardin și coautorii, asocierea gutei cu bolile cardiovasculare și renale, observată încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea, este acum bine stabilită. Prevalența comorbidităților crește odată cu durata gutei, iar guta este asociată cu toate componentele sindromului metabolic. Hipertensiunea arterială prezintă o prevalență de 69.1% (Î 95%, 59.4-78.8) și 30.3% (Î 95%, 28.4%-32.2%) la pacienții gutoși și, respectiv, non-gutoși [8, 12].

Prevalența obezității abdominale este mult mai frecventă printre pacienții gutoși decât non-gutoși, la 62.9% (Î 95%, 50.9%-74.8%) față de 35.3% (Î 95%, 33.7%-36.9%). Riscul de gută crește odată cu obezitatea, indicele de masă corporală (IMC) și circumferința taliei sunt corelate cu uricemia [9, 12].

Prevalența diabetului zaharat de tip 2 este crescută printre pacienții gutoși decât non-gutoși, la 33.1% (ÎÎ 95%, 28.8%-41.4%) față de 10.8% (ÎÎ 95%, 9.9%-11.8%). În studiile prospective, guta a crescut, de asemenea, riscul de diabet zaharat de tip 2 [10, 12].

Prevalența hipertrigliceridemieii s-a dovedit a fi mai mare la pacienții gutoși decât la indivizii non-gutoși, la 53.7% (ÎÎ 95%, 42.9%-64.4%) față de 27.9% (ÎÎ 95%, 25.5%-30.3%) de pacienți, iar un studiu recent de randomizare mendeliană a constatat că a provocat hiperuricemie. Frecvența unui nivel ridicat al colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută a fost mai mare la pacienții gutoși decât la indivizii non-gutoși – la 47.4% (ÎÎ 95%, 37.2%-57.6%) față de 36.6% (ÎÎ 95%, 34.1%-39.1%) [11, 12].

Prevalența bolii renale cronice (BCR) în stadiul III sau mai mare în gută a fost estimată la 24% (ÎÎ 95%, 15%-28%) într-o meta-analiză recentă a șase studii. Funcția renală redusă scade excreția de acid uric în urină și crește riscul de gută [12].

Într-o cohortă mare de pacienți cu BCR, s-a constatat că prevalența gutei a crescut de la 16.0% până la 35.6% pentru pacienții cu BCR cu o rată estimată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> față de cei cu o rată sub 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. În schimb, riscul de insuficiență renală în stadiu terminal s-a dovedit a fi crescut la pacienții cu gută. Această constatare poate fi explicată prin formarea cristalelor de acid uric în tubii renali, nefrită interstițială, care complică nefrolitiaza și depozitele cristaline în medula renală, administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, o asociere frecventă cu hipertensiunea arterială sau posibila toxicitate renală a acidului uric solubil [12].

După Pascal Richette și coautorii, diferite boli cardiace sunt asociate independent cu guta și, prin urmare, asociate cu o frecvență crescută a deceselor cardiovasculare. Într-o cohortă mare de pacienți cu gută, bolile cardiovasculare au reprezentat mai mult de jumătate din decese, iar mortalitatea cardiovasculară a crescut odată cu severitatea gutei. Hiperuricemia poate explica parțial riscul cardiovascular crescut al pacienților gutoși, după cum prezentăm în studiul nostru. Cu toate acestea, riscul cardiovascular ajustat multivariat pare a fi mai important și mai puțin discutabil în gută decât la pacienții hiperuricemici asimptomatici, sugerând că inflamația condusă de cristale joacă un rol important, în conformitate cu riscul crescut observat în artrita reumatoidă, artrita psoriazică sau spondiloartrita anchilozantă. Riscul ajustat de boală coronariană este crescut atât pentru bărbați, cât și pentru femei cu gută [12, 224].

Insuficiența cardiacă este asociată cu gută și hiperuricemie, care este agravată de utilizarea diureticelor, fiind un marker pentru eșecul în tratamentul gutei. Riscul de fibrilație atrială este crescut în gută, iar prevalența fibrilației atriale la diagnosticul de gută a fost recent estimată la 7.4% (ÎÎ 95%, 7.2%-7.6%) într-o bază europeană de date. Guta a fost, de asemenea, recent

asociată cu stenoza aortică. În plus, la gută a fost confirmată creștea riscului ajustat de accident vascular cerebral ischemic și boală vasculară periferică [12]. Analiza noastră cluster a pacienților gutoși a arătat că obezitatea este asociată preferențial cu hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2 și dislipidemia, în timp ce bolile cardiovasculare și BCR sunt frecvente la pacienții cu o rată ridicată de prescripții diuretice [166].

În prezent, nu există date suficiente pentru a recomanda tratamentul HU asimptomatice cu scopul de a reduce riscul cardiovascular, dar, în cazul pacientului vârstnic cu multiple comorbidități, acesta ar schimba semnificativ modul în care gestionăm guta în urma studiului efectuat de către noi.

Terapia medicamentoasă combinată pentru gestionarea gutei trebuie să fie explorată în continuare, îndeosebi printre pacienții vârstnici, pentru a depista și explica metoda optimă de control a uraților, fără repercusiuni asupra altor organe și sisteme (ținând cont de un număr mare de comorbidități printre pacienții din Republica Moldova). Puține studii mici au demonstrat că Alopurinolul în combinație cu benzbromarona sau sulfpirazona are ca rezultat un control mai bun al uratului seric și rezoluția tofilor în comparație cu monoterapia, dar sunt necesare studii controlate și pe termen lung – îndeosebi cercetarea statutului patologiei comorbide, inclusiv pentru utilitatea combinării corticosteroizilor sau AINS cu Colchicina pentru pacienții cu gută cronică [4, 145].

După Albert Wertheimer, guta necesită la costuri economice suplimentare atât determinate de tratamentul bolii în sine, cât și de condițiile patologice asociate patogenetic concomitent. S-a declarat că, o estimare provizorie combinată a costurilor anuale directe și indirecte ale îngrijirii pacienților cu gută totalizează >6 miliarde de dolari. Povara reală a bolii este și mai mare atunci când se adaugă costurile și riscurile pentru sănătate ale medicamentelor analgezice și antiinflamatoare fără prescripție medicală, salariile pierdute și nevoia de îngrijitori sau furnizori de transport [5, 133].

Cel mai citat studiu privind povara gutei a estimat costurile anuale de tratament legate de gută pentru pacienții nou diagnosticați cu gută acută la ~ 27 milioane USD. Această estimare a fost bazată pe datele pentru anul 2002, înainte de disponibilitatea unor tratamente mai noi și recomandări revizuite pentru utilizarea terapiilor tradiționale și a inclus doar cazuri incidente de gută la bărbații care au experimentat primul lor episod acut. În plus, cu dovezi că rata de incidență a gutei primare a crescut recent de 2 ori în decurs de 2 decenii, pare probabil că costurile asociate chiar și cu acest mic subset de pacienți cu gută (raportate în 2003) ar fi substanțial mai mari până în 2013 [9, 133].

Studiile efectuate de către Robert Morlock, pe parcursul ultimei decenii, au arătat că, pacienții cu gută costă cu 3038 USD mai mult anual decât pacienții fără gută, iar unele raportări recente indică că costul îngrijirii medicale este de până la 25.000 USD anual pentru fiecare persoană cu gută severă ( $\geq 6$  atacuri pe an) și 18.000 USD pe an pentru fiecare persoană cu 3 atacuri acute anual. Costurile au fost mai mari pentru concediile medicale, medicamentele eliberate pe bază de rețetă, invaliditatea pe termen scurt și beneficiile compensatorii ale lucrătorilor. În plus, angajații cu gută au mai multe zile de absență anual pentru toate categoriile de absențe de muncă legate de sănătate decât cei fără gută. Este clar că totalul anual al costurilor pentru îngrijirea medicală a pacienților cu gută au depășit 20 de miliarde de dolari [10, 133].

Pentru a obține acuratețe în estimarea costurilor direct atribuibile gutei, este, desigur, necesar să se ajusteze costurile anuale pentru îngrijirea pacienților cu gută pentru a exclude costurile suportate de bolile comorbide foarte răspândite în rândul pacienților cu gută. De aceea, noi preponderent ne-am bazat pe elucidarea recomandărilor existente prin Protocoalele clinice naționale respective. Cu toate acestea, nu există informații disponibile pentru a determina cu fiabilitate amploarea acestei ajustări. Chiar dacă, în mod conservator, doar 20% din povara economică a îngrijirii pacienților cu gută este direct asociată cu gută, un cost direct de 4 miliarde de dolari al îngrijirii pacienților cu gută nu este o problemă minoră. În plus, costurile indirecte ale gutei se adaugă la povara acestei boli. Autorii Michael A. Becker și alții, au depistat o relație tot mai mare între numărul de atacuri de gută și dizabilitățile pe termen scurt și zilele de absență și raportează că pacienții angajați cu gută au, în medie, aproape 5 zile de absență anuală comparativ cu angajații fără gută [12, 133].

Rămâne o întrebare nesoluționată – ce contribuie la progresia gutei la persoanele vârstnice, caracteristicile debutului său la acești pacienți nefiind determinate în mod clar. De asemenea, în studiile recente, aspectul clinic și economic al gutei nu a fost elucidat.

### **Scopul studiului**

Evaluarea comorbidității pacienților de diferite vârste afectați de gută cu argumentarea clinică și economică privind îmbunătățirea managementului de evaluare clinico-paraclinică în acordarea asistenței medicale acestor pacienți.

### **Obiectivele studiului**

1. Evaluarea statutului comorbid la pacienții suferinzi de gută de diferite vârste.
2. Analiza evoluției procesului inflamator și a progresiei bolii la pacienții cu gută prin prisma diferitor decade ale vârstei.
3. Specificarea modificărilor patologice ale organelor interne și a particularităților evolutive ale afectărilor extraarticulare la pacienții cu gută.



4. Determinarea factorilor provocatori și a influenței lor asupra debutului, caracteristicilor și evoluției gutei la persoanele vârstnice.

5. Analiza posibilității corecției factorilor provocatori la pacienții vârstnici prin ajustarea tratamentului non-farmacologic și farmacologic.

6. Determinarea fezabilității economice exprimate prin analiza costurilor medicale directe în funcție de vârstă și comorbiditate, cu elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor.

7. Analiza economică a costurilor unui caz tratat staționar, cu elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor în funcție de evoluție.

8. Elaborarea recomandărilor pentru eficientizarea managementului clinic și fezabilității economice de acordare a asistenței medicale pacienților vârstnici cu gută.

#### **Noutatea științifică a studiului**

Au fost evaluate factorii provocatori, debutul și evoluția, frecvența comorbidităților la pacienții vârstnici cu gută în comparație cu indicatorii similari ai pacienților din alte grupuri de vârstă. A fost efectuată o evaluare a conformității „practicii tipice” de gestionare a pacienților vârstnici cu gută într-un cadru spitalicesc, ținând cont de recomandările internaționale valabile pentru perioada studiului. S-a demonstrat importanța factorilor controlabili dobândiți care afectează severitatea gutei la pacienții vârstnici, dintre care: administrarea diureticelor și dozelor mici de Acidul acetilsalicilic, obezitatea, respectarea dietei și consumul excesiv de alcool. S-au analizat recomandările pentru îmbunătățirea metodologiei de analiză clinică și economică a costurilor de acordare a asistenței medicale pacienților vârstnici cu gută, luând în considerare corectarea contextului comorbid, acestea fiind fundamentate și testate științific.

#### **Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării**

Datele epidemiologice obținute privind distribuția frecvenței factorilor provocatori de gută la pacienții vârstnici permit stratificarea riscurilor la acești pacienți pe care noi le-am utilizat la crearea recomandărilor pentru prevenirea și tratamentul bolii. Caracteristicile debutului și evoluției gutei la pacienții vârstnici care au fost identificați pe parcursul studiului, în comparație cu pacienții de vârstă medie, au optimizat desfășurarea măsurilor diagnostice și terapeutice la pacienții din acest grup de vârstă. Pe baza analizei factorilor care cauzează guta la vârstnici, au fost identificate principalele metode de abordare optimă a prevenirii și tratamentului acesteia, care includ medicamente (diuretice, Acidul acetilsalicilic), nerespectarea regimului alimentar, consumul de alcool și prezența sindromului metabolic. În baza datelor obținute, a fost determinat rolul semnificativ al comorbidităților în formarea costurilor pentru furnizarea de asistență medicală pacienților vârstnici cu gută. În special, prezența HTA, CPI, BCR crește semnificativ

aceste costuri. Sunt prezentate recomandări metodice pentru optimizarea metodologiei de modelare a costurilor de acordare a îngrijirilor medicale unui pacient vârstnic cu bună, ținând cont de comorbidități, care includ revizuirea numărului de examinări, atât de laborator, cât și instrumentale, pentru fiecare boală comorbidă.

### **Implementarea rezultatelor**

Rezultatele studiului au fost incluse în activitatea didactică a Disciplinei de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, se aplică în practica secției de Artrologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” (Anexa 11).

Rezultatele cercetării au fost raportate la 21 de forumuri naționale și internaționale (Anexa 13):

#### **La congrese internaționale:**

1. III Евразийский Конгресс Ревматологов, Беларусь, Минск, 26 Мая, 2016;
2. XXIII-lea Congres Național de Reumatologie. România, București, 13 Octombrie, 2016;
3. 29 Congres Național de Reumatologie în Franța. Franța, Paris, 12 Decembrie, 2016;
4. VII Съезд Ревматологов России. Российская Федерация, Москва, 28 Апреля, 2017;
5. XXV-lea Congres Național de Reumatologie. România, Poiana Brașov, 11-13 Octombrie, 2018;
6. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași. „Pregătim viitorul promovând excelență”, România, Iași, 28 Februarie, 2019;
7. Всероссийский Конгресс с Международным Участием «Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге 2019», Российская Федерация, Санкт-Петербург, 23-24 Сентября, 2019;
8. XXVI-lea Congres Național de Reumatologie. România, Poiana Brașov, 5 Octombrie, 2019;
9. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași. „Pregătim viitorul promovând excelență”, România, Iași, 28 Februarie, 2020;
10. V Евразийский Конгресс Ревматологов с международным участием в формате онлайн, Российская Федерация, Москва, 24-26 Сентября, 2020;
11. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași în format on-line. „Pregătim viitorul promovând excelență”, România, Iași, 02 Martie, 2021;
12. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași în format on-line. „Pregătim viitorul promovând excelență”, România, Iași, 01 Martie, 2022;
13. Congresul Internațional al Universității „Apollonia” din Iași. „Pregătim viitorul promovând excelență”, România, Iași, 03 Martie, 2023;

14. European Exhibition of Creativity and Innovation, 15th edition of Euroinvent – 2023, România, Iași, 12 Mai, 2023;

15. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Spain, Barcelona, May 4-7, 2023;

16. Congresul Național de Reumatologie. România, Cluj-Napoca, 7 Octombrie, 2023.

#### **La congrese naționale:**

1. „Guta – la granița dintre specialități”. Republica Moldova, Chișinău, 29 Martie, 2018;

2. Congresul al VIII-lea de Urologie, Dializă și Transplant renal din Republica Moldova cu participare internațională, Republica Moldova, Chișinău, 7 iunie, 2023;

3. Expoziția Internațională de Inovație și Transfer Tehnologic „Excellent Idea – 2023”, ediția a 2-a, Republica Moldova, Chișinău, 21 Septembrie, 2023;

4. Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, Republica Moldova, Chișinău, 19 Octombrie, 2023;

5. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT 2023, Republica Moldova, Chișinău, 22-24 noiembrie 2023.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere:

- la ședința Disciplinei de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Proces-verbal nr. 4 din 20.09.2023);

- la ședința Seminarul Științific de Profil: Profilul: 321. Medicină generală/Specialitatea 321.01. Boli interne (Nefrologie), 321.04. Reumatologie, 313.01. Imunologie (Proces-verbal nr.9 din 30.10.2023);

- la ședința Senatului IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Proces-verbal nr. 13/18 din 21.12.2024).

#### **Publicații la tema tezei**

Materialele studiului au fost reflectate în 62 de publicații științifice, inclusiv 6 articole în reviste recenzate, 2 publicații de autor, 21 de prezentări și comunicări rezumative la conferințe, congrese, expoziții științifice: 5 naționale și 16 internaționale.

**Cuvinte-cheie:** acid uric, hiperuricemie, gută, boli metabolice, comorbidități, diagnostic, scorul de severitate, costuri economice.

#### **Sumarul compartimentelor tezei**

Lucrarea este expusă pe pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 5 capitole, discuții, 8 concluzii și 12 recomandări practice. Indicele bibliografic citează 240 de surse literare. Teza este ilustrată cu 45 de tabele, 36 de figuri.

În Capitolul 1, s-a efectuat o sinteză a datelor expuse în literatura de specialitate referitoare la gută, urmărindu-se istoricul dezvoltării cercetărilor, expresia clinică, criteriile de clasificare a bolii, precum și instrumentele de evaluare modernă a afectării specifice la pacienții cu gută. S-a pus accent pe evidențele recente de management al pacienților cu gută în funcție de vârsta pacientului (separate pentru pacienții sub 60 și peste 60 de ani), inclusiv pe suportul social, statutul social-economic al pacientului cu gută, și s-au demonstrat metodele de estimare a costurilor.

În Capitolul 2, au fost descrise designul studiului, metodele de cercetare și investigare a pacienților, criteriile de includere și excludere din cercetare, caracteristica generală a pacienților incluși în studiu și metodele de analiză statistică aplicate. Datele colectate au fost prelucrate prin intermediul programelor IBM SPSS Statistics 26 și R-studio.

În Capitolul 3, au fost analizate și descrise, în figuri și tabele, rezultatele acumulate în cadrul cercetării observațional, descriptive, transversal, efectuate asupra unui lot de 501 pacienți cu gută. Au fost apreciate, cu instrumente de evaluare clinică: caracteristicile clinico-paraclinice ale pacienților cu gută în funcție de activitate, acutizări și vârsta acestora, gradul de severitate – cronicizare, regimuri terapeutice și hipouricemie.

În Capitolul 4, au fost expuse rezultatele studiului observațional, descriptiv, transversal în vederea estimării antropometrice și a statutului social-economic la pacienți cu gută, în funcție de debutul bolii, vârsta și datele paraclinice – toate atribuite diferenței exprimărilor în funcție de vârsta pacientului. Au fost discutate diferențele dintre loturi prin prisma manifestărilor clinice, a statutului obiectiv și de laborator și a impactului gutei și a comorbidităților asupra pacientului.

În Capitolul 5, a fost prezentată aprecierea costurilor dintr-un eșantion mare de protocoale clinice utilizate în tratamentul pacienților cu gută, ținând cont nu doar de maladia principală, dar și de comorbidități. O atenție aparte a fost acordată persoanelor vârstnice. Au fost descrise minuțios funcțiile tehnice ale TCAT, ilustrându-se eficiența acestui instrument de calcul al costurilor. Pentru calcule a fost utilizată rata de spitalizare în timpul anului. Au fost determinate costurile tratării gutei și a fiecăreia dintre bolile care o însoțesc timp de 1 an calendaristic. S-a estimat costul anual al tratamentului ambulatoriu al fiecărei boli, conform PCN, care este aceeași sumă în grupuri [8].

Compartimentul Discuții este axat pe analiza temei abordate în comparație cu datele din literatura de specialitate.

**Concluziile generale și recomandările practice** însumează concluziile teoretice și recomandările practice, rezultate din constatările și din argumentele fundamentate din punct de vedere științific, menționate în cercetare.

# 1. ASPECTE COMORBIDE ÎN GUTĂ

## 1.1. Prevalența, incidența, factorii provocatori în diferite vârste

Guta este cea mai răspândită formă de artrită inflamatorie la bărbați fiind asociată cu diferite comorbidități asociate cu complicații [9].

Au fost înregistrate progrese semnificative în urma numeroaselor studii recente care examinează epidemiologia gutei, incluzând investigații fundamentale ale frecvenței apariției gutei, factorilor provocatori ai acesteia și ale relației dintre HU și gută, inclusiv comorbiditatea și mortalitatea asociate cu boala [4].

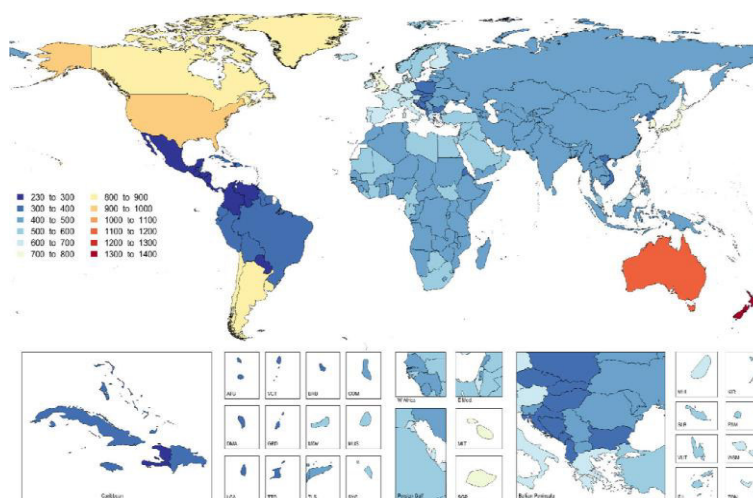
Aceste rapoarte confirmă, de asemenea, o predominanță izbitoare a gutei, cu raporturi între bărbați și femei ce se apropie de 4:1, raporturi care scad dramatic în grupurile de vârstă mai mari, deoarece incidența gutei (extrem de scăzută la femeile mai tinere) crește la femeile aflate în postmenopauză. Se pare că atât incidența, cât și prevalența gutei au crescut în întreaga lume în ultimele decenii [4].

În plus, nivelul acidului uric seric a crescut (hiperuricemie), în perioada între cele două studii NHANES [11, 12].

Acest capitol va analiza tendințele prevalenței și incidenței gutei și dovezile epidemiologice care stau la baza înțelegerii factorilor provocatori pentru dezvoltarea acesteia, inclusiv HU, factorii alimentari, medicamentele, comorbiditățile în diferite vârste [10].

### Prevalența gutei

Cele mai recente date privind prevalența gutei, publicate în 2020 de Safiri, Kolahi, Cross, Carson-Chahhoud, au arătat că dinamica din 1990 până în 2017 a variat semnificativ între țări (Figura 1.1).

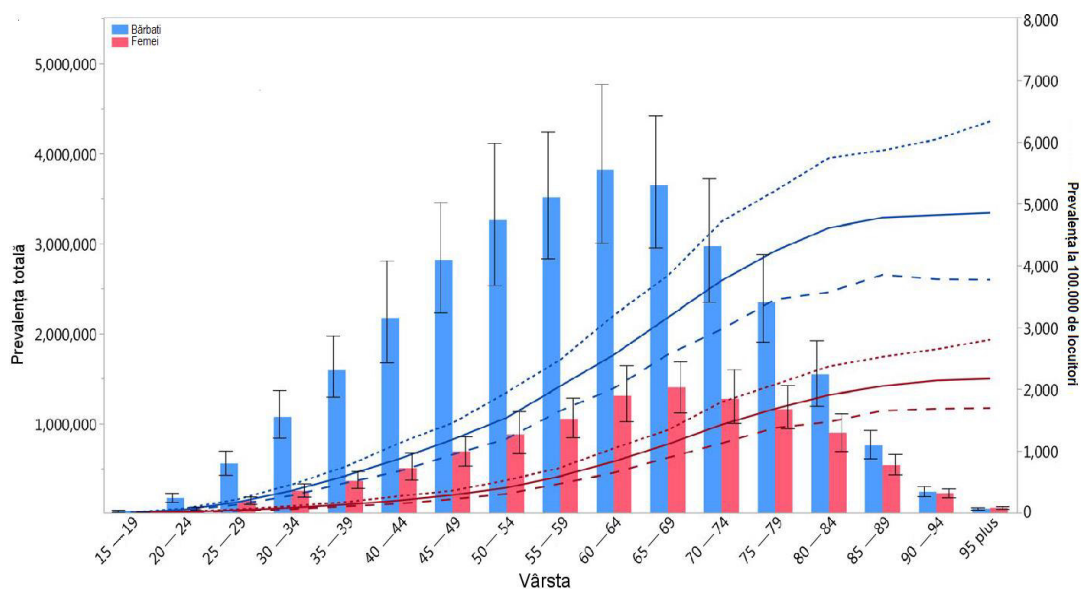


**Fig. 1.1. Estimări ale prevalenței gutei standardizate pe vârstă la 100.000 de locuitori în 2017 conform Safiri S. și coaut., 2020 [14]**

Conform acestei statistici, Statele Unite au ocupat primul loc RŞ 35.4 (Î 95%, 27.7%-43.1%), Canada a ocupat locul al doilea RŞ 28.65 (Î 95%, 21.9%-35.4%), iar Omanul – al treilea RŞ 28.15 (Î 95%, 21.5%-34.8%). Dar a existat, de asemenea, o tendință pozitivă de scădere a prevalenței gutei în țări precum Insulele Mariene de Nord RŞ 7.25 (Î 95%, 2.4%-12.1%) și Republica Democratică Congo RŞ 5.0 (Î 95%, 0.6%-9.4%) [14].

Omenirea a intrat în mileniul al treilea cu o povară semnificativă și din ce în ce mai mare a bolilor reumatice, iar guta, în acest caz, nu face decât să confirme tendința generală [14].

În cadrul studiului s-a depistat că prevalența gutei crește cu vârsta, aproximativ după 20 de ani pentru bărbați și după 30 de ani pentru femei, cu o distribuție bărbați/femei între de la 3:1 până la 10:1, este rară înaintea menopauzei și mai frecventă la vârstnici. În prezent, studiile epidemiologice sugerează o creștere a frecvenței gutei la grupul de vârstă mai înaintată: vârful frecvenței de apariție corespunde vârstei de peste 80 de ani (Figura 1.2) [14].



**Fig. 1.2. Numărul global de cazuri prevalente și estimări ale prevalenței gutei la 100.000 de locuitori în 2017, în funcție de vârstă și sex conform Safiri S. și coaut., 2020 [14]**

Există și alte date privind prevalența gutei în diferite țări, publicate anterior. NHANES a constatat că prevalența auto-raportată pe parcursul vieții a gutei diagnosticate de medic a crescut de la 26.4/1000 în NHANES-III (1988-1994) la 37.6/1000 în NHANES 2007-2010 [15, 16].

Similar cu rezultatele oferite de NHANES-III, guta a fost înregistrată mai frecvent la bărbații în vârstă, cu o prevalență de aproximativ 7% la cei cu vârsta de peste 65 de ani [17].

Ulterior, Royal College of General Practitioners Weekly Returns Service (RCGP-WRS) a constatat că prevalența anuală părea să crească ușor de la 4.3/1000 în 2001 la 4.7/1000 în 2007 [18].

Datele din China sugerează, de asemenea, că guta devine din ce în ce mai răspândită. Anchetele succesive aleatorii asupra populației în orașul Qingdao, au constatat prevalența gutei a fi 3.6/1.000 în 2002, în ascensiune la 5.3/1.000 în 2004 [19].

O creștere a prevalenței gutei pe o perioadă de urmărire de 10 ani a fost demonstrată de K.L. Wallace et al., în principal în grupul de vârstă 65-74 de ani [20].

Într-un studiu realizat de J.G. Hanly și I. Sketris, s-a demonstrat că printre 1000 de bărbați cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani, numărul pacienților cu gută nu depășește 1.5%, în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani ajunge la 3%, iar la vârsta de 75 de ani – peste 4% [21].

Într-un studiu retrospectiv de 5 ani, pacienții diagnosticați cu gută, în perioada 2000-2005, au fost selectați din bazele de date ale medicilor generalişti:

- 650 de medici din Marea Britanie – 2.5 milioane de pacienți cu gută, cu vârsta medie de 66 de ani;
- 400 de medici din Germania – 1.1 milioane de pacienți cu gută, cu vârsta medie de 63 de ani [22].

În Grecia Centrală, în perioada 2007-2008, incidența gutei a fost de 4.7% la pacienții cu o vârstă medie de 63 de ani și de 9.6% la cei de peste 65 de ani [23].

Savanții din cadrul Proiectului de Epidemiologie din Rochester (MN, SUA) au observat o creștere de două ori mai mare a incidenței gutei primare (pacienți fără expunere diuretică) pe o perioadă de 20 de ani, care s-a încheiat în 1996 [12].

În unele țări incidența gutei este mult mai mare, de exemplu, 3.6% la europenii din Noua Zeelandă și 6.4% la populația indigenă polineziană maori din Noua Zeelandă [14].

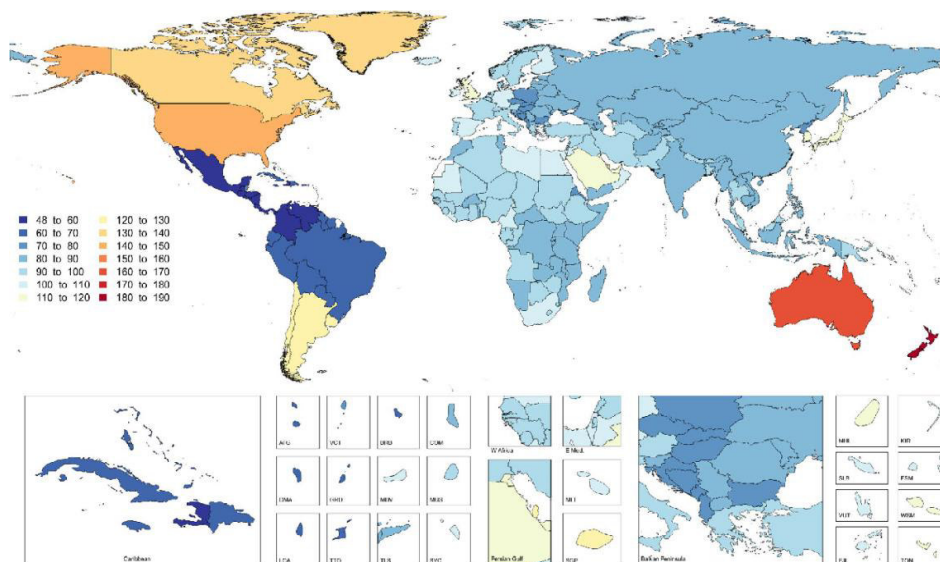
Studiile menționate au subliniat variații notabile în prevalența gutei. Acest fapt poate fi explicat prin combinația de metode diferite utilizate pentru eșantionarea, stabilirea și definirea cazurilor, prin timpul alocat pentru estimarea prevalenței (și anume, prevalența pe o perioadă limitată față de prevalența pe parcursul vieții), prin demografie și prin diferențe în ceea ce privește profilurile genetice, stilul de viață și factorii de risc comorbid în diferite populații geografice. Cu toate acestea, compararea estimărilor în aceleași țări și în cadrul acelorași seturi de date reduce impactul acestei eterogenități metodologice și clinice și oferă suficiente dovezi că guta a devenit din ce în ce mai frecventă în ultimele decenii [23].

### **Incidența gutei**

Există mai puține studii care examinează incidența gutei.

Cele mai recente date, care, de asemenea, au apărut concomitent cu prevalența, au fost raportate de către Safiri, Kolahi, Cross, Carson-Chahhoud în 2020. Din nou, cea mai mare

creștere anuală a incidenței gutei din 1990 până în 2017 a fost înregistrată în SUA RŞ 29.5 (ÎÎ 95%, 21.9%-37.1%), urmată de Oman RŞ 27.85 (ÎÎ 95%, 22.6%-33.1%), iar Honduras RŞ 27.4 (ÎÎ 95%, 22.7%-32.1%) a completat topul primelor trei țări. Cu toate acestea, Insulele Mariene de Nord au prezentat o tendință de scădere a incidenței gutei în această perioadă RŞ 6.55 (ÎÎ 95%, 1.4%-11.7%) (Figura 1.3) [14].



**Fig. 1.3. Rata de incidență standardizată pe vârstă a gutei la 100.000 de locuitori în 2017 conform Safiri S. și coaut., 2020 [14]**

Conform unor date publicate anterior, în SUA, în cadrul Studiului Precursorilor, John Hopkins a recrutat 1216 de medici de sex masculin (vârsta medie de 22.2 ani) născuți între 1948 și 1964, urmărindu-i pentru o perioadă medie de 29 de ani. Șaizeci de bărbați au dezvoltat gută, ceea ce corespunde unei incidențe de 1.73 la 1000 de persoane-ani [23].

În studiul de monitorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății (HPFS) [9, 20] au fost urmărite 47.150 de persoane de sex masculin timp de 12 ani, fiind identificate 730 de cazuri de gută incidentă (incidență: 1.50 la 1.000 de persoane-ani), utilizând criteriile sondajului ACR [24].

Într-o analiză efectuată în cadrul Studiului Framingham Heart, 1951 de bărbați și 2476 de femei cu vârste cuprinse între 29 și 62 de ani, fără gută la recrutare în 1947, au fost urmăriți pentru o medie de 28 de ani. Incidența gutei la 1000 de persoane-ani a fost de 4.0 la bărbați și de 1.4 la femei [25].

Spre deosebire de Proiectul de Epidemiologie Rochester, datele din trei studii de baze de date de consultare de îngrijire primară din Marea Britanie nu sugerează că incidența gutei se schimbă. Incidența gutei a rămas destul de stabilă în GPRD în anii 1990, variind între 11.9 la



10.000 de persoane-ani în 1991 și 18.0 la 10.000 de persoane-ani în 1994, înainte de a scădea înapoi la 13.1 la 10.000 de persoane-ani în 1999 [12].

În cadrul unui studiu care utilizează baza de date de asistență medicală primară din Marea Britanie (THIN), au fost urmărite 1.775.505 de persoane, cu vârste cuprinse între 20 și 89 de ani, fără gută la bază, pentru o medie de 5.2 ani, între ianuarie 2000 și decembrie 2007. Au fost identificate 24.768 de cazuri de gută incidentă, echivalentul unei rate brute de incidență de 2.68 la 1.000 de persoane-ani (incidența la 1.000 de persoane-ani a fost de 4.42 la bărbați și 1.32 la femei), iar incidența a rămas stabilă pe parcursul perioadei de studiu (2000-1:2.67 la 1.000 de persoane-ani, 2006-7:2.52 la 1.000 de pacienți-ani) [22].

Deși în cadrul studiului THIN, succedând GPRD, a fost atestată o incidență sporită a gutei, datele din RCGP-WRS au constatat că incidența medie anuală a gutei este de 12.4 cazuri la 10.000 de persoane-ani între 1994 și 2007, fără dovezi de modificare în această perioadă [14].

### **Factorii provocatori**

Motivul frecvenței ridicate a gutei, în special la vârstnici, poate fi atât o creștere a proporției populației vârstnice, cât și, eventual, un diagnostic mai precis. Savanții explică incidența sporită a gutei în ultimele decenii printr-o creștere a numărului de persoane cu factori provocatori asociați vârstei, care includ factorii alimentari, băuturile alcoolice, sindromul metabolic, terapia diuretică pe fundal de HTA și BCR [3, 26].

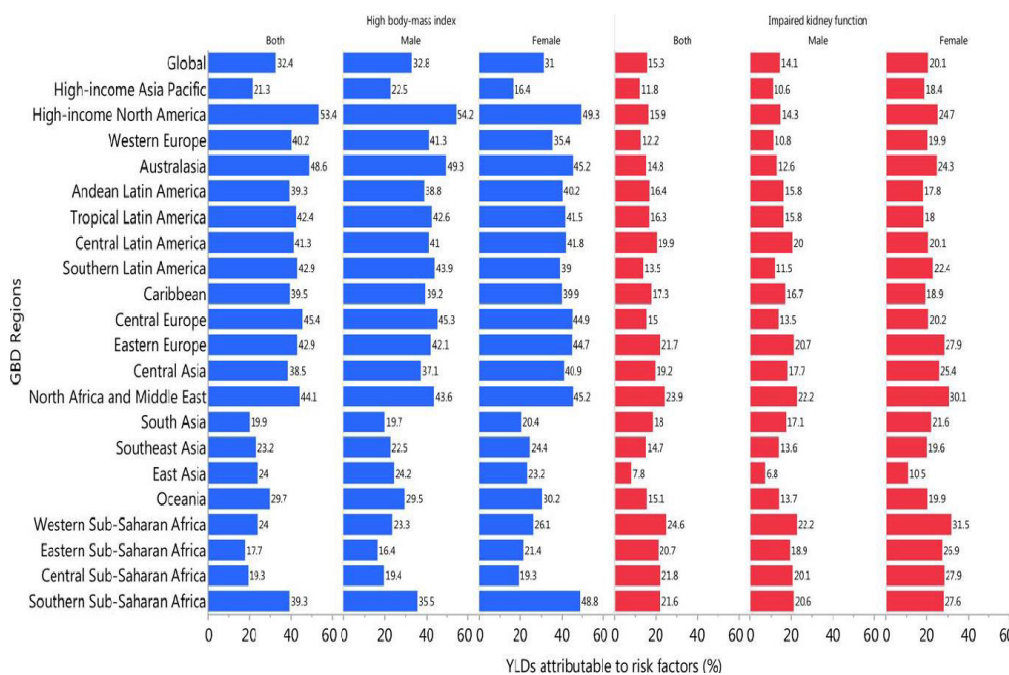
Factorii care cresc concentrația de urat seric:

- dieta: carne, pește, alcool (în special bere și băuturi spirtoase), obezitate și creștere în greutate;
- medicamentele: inclusiv diuretice, salicilați în doză mică, pirazinamidă, etambutol, citotoxice; intoxicații cu plumb;
- boala: creșterea nivelului de purine – tulburări mieloproliferative și limfoproliferative, anemie hemolitică cronică, hemoglobinopatii, policitemie secundară, talasemie; sinteză crescută de purină – deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, sindromul Lesch-Nyhan; excreție renală redusă – HTA, hipotiroidie, anemie cu celule în seceră, hiperparatiroidism, BCR [26].

Alți factori, atunci când sunt combinați cu HU, contribuie la depunerea de cristal și dezvoltarea gutei. Printre aceștia sunt traumatismele și iritațiile. Pacienții cu HU au tendința de a avea depuneri de MUS la locurile traumatismului sau iritării. Adesea este afectată articulația I MTF, cel puțin parțial, deoarece este un loc de stres mecanic [27]. De asemenea, iritarea mecanică a cotului poate cauza cristale depozitate în bursa olecranonului. Temperaturile scăzute favorizează depunerea cristalelor, ceea ce poate explica de ce pavilionul urechii și piciorul sunt adesea locurile de depunere a cristalelor și de dezvoltare a tofilor [22].

Au fost efectuate numeroase studii epidemiologice prospective bazate pe populație (Anexa 1) unde au fost evidențiați factorii provocatori ai dezvoltării hiperuricemiei și gutei în funcție de vârstă, nivelul de educație, IMC, consumul de alcool, dietă, comorbidități [29, 43].

În 2017, studiul Global Burden of Disease (GBD) a raportat că indicele masei corporale ridicate și funcția renală afectată au reprezentat RȘ 33.95 (Î 95%, 18.7%-49.2%) și, respectiv, RȘ 15.3 (Î 95%, 13.5%-17.1%) din decesele cauzate de gută, iar bărbații au fost înaintea femeilor la acești indicatori (Figura 1.4) [14].



**Fig. 1.4. Ani trăiți cu dizabilitate standardizați pe vârstă din cauza gutei atribuibile factorilor provocatori pentru 21 de regiuni din studiul Global Burden of Disease (GBD) în 2017, în funcție de sex conform Safiri S. și coaut., 2020 [14]**

Indicele de masă corporală ridicat în rândul bărbaților și femeilor s-a corelat cu gută și a variat de la RȘ 19.65 (Î 95%, 8,2%-31.1%) în estul Africii Subsahariene la RȘ 53.1 (Î 95%, 34.1%-72.1%) în America de Nord, presupunând un nivel ridicat al veniturilor. Aceeași tendință a fost remarcată și cu referire la funcția rinichilor, variind de la RȘ 7.85 (Î 95%, 6.7%-9.0%) în Asia de Est până la RȘ 24.55 (Î 95%, 22.1%-27.0%) în vestul Africii Subsahariene. Pentru tratamentul acestor pacienți au fost alocate circa 1.3 milioane de dolari în 2017. Această observație este în concordanță cu rezultatele studiului GBD 2010 (Figura 1.4) [14].

Deși nu sunt cunoscute motivele pentru creșterea complicațiilor gutei, există o speculație substanțială că acest lucru reflectă tendințele în selectarea prevalenței factorului ce conduce la gută, inclusiv ratele crescute de obezitate și SM [30].

Factorii stilului de viață au un efect important asupra incidenței gutei. Acest lucru a fost confirmat de profesioniștii din domeniul sănătății masculine, autori ai unui studiu de cohortă de

12 ani, efectuat pe 47150 de cazuri de gută. Incidența a fost mai mare la cei care au fost obezi sau au avut un aport global mai mare de alcool, sau în ambele cazuri [30].

Mai multe lucrări recente bazate pe studiile Framingham Heart, Studiul privind sănătatea asistenților medicali, Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), Rețeaua de îmbunătățire a sănătății (THIN) au oferit date vizând factorii provocatori epidemiologic pentru dezvoltarea HU și a gutei. S-a demonstrat că hiperuricemia, vârsta, nivelul de educație, IMC, consumul de alcool, diureticele, HTA, glucoza, colesterolul corelează cu guta (Anexa 2) [28].

### **Factorii alimentari**

Anterior, factorii noi de risc schimbau treptat imaginea stabilită a unui suferind de gută ca un om „bogat” de vârstă mijlocie, consumator de alimente bogate în purine și băuturi alcoolice. Acum, guta este adesea observată la femei, pacienți vârstnici, reprezentând diferite grupuri socio-economice, la cei care suferă de HTA, dislipidemie, cardiopatie ischemică. Aceștia din urmă sunt potențiali pacienți de gută și adesea preced dezvoltarea acesteia [29].

Deoarece mecanismul principal pentru dezvoltarea gutei este acumularea de acid uric, lista de produse recomandate pentru excluderea din alimentație pentru o lungă perioadă de timp a fost formată numai pe baza saturației lor cu purine (carne de origine animală, produse marine: file de pește, creveți, omar, moluște etc., unele plante (mazăre, fasole, linte, sparanghel), ciuperci, extract de drojdie [29].

H. Choi și coautorii, conform rezultatelor observației timp de 12 ani, pentru 42.120 de bărbați inițial fără gută, care au consumat alimente bogate în purine, au înregistrat 730 de cazuri de debut de gută [13, 17]. Consumul excesiv de carne de vită, porc sau miel a fost asociat cu un risc sporit de dezvoltare a acesteia de 1.41 ori, iar o creștere a consumului de fructe de mare – de 1.51 ori [30]. În același timp, consumul regulat de produse lactate a redus riscul de a dezvolta gută cu 50% [32]. Cu toate acestea, consumul de alimente vegetale bogate în purine nu conduce la HU și la un risc crescut de gută [31]. Totodată, frecvența sporită a consumului de băuturi dulci crește riscul relativ de gută: RȘ 1.34 (Î 95%, 1.00%-1.68%) atunci când este consumat de mai puțin de câteva ori pe săptămână, RȘ 1.55 (Î 95%, 1.02%-2.08%) atunci când este consumat o dată pe zi și RȘ 2.12 (Î 95%, 1.08%-3.16%) atunci când este consumat de mai mult de două ori pe zi [33].

Efectul fructozei asupra nivelurilor serice de acid uric a fost analizat la 2570 de participanți cu vârsta de peste 50 de ani la NHANES-III Supplemental Nutrition Survey (SNS) [17].

Efectele antiinflamatorii și antioxidante ale dietei mediteraneene (un aport ridicat de fructe, legume, leguminoase, ulei de măsline, nuci, cereale integrale, consum moderat de vin, lactate,

păsări de curte și carne cu conținut scăzut de purine, băuturi zaharoase și produse de patiserie) pot contribui la scăderea nivelului de AU [11].

În timpul screeningului pacienților care se prezintă cu gută, se recomandă de a analiza minuțios factorii provocatori cardiovascular. Un studiu olandez a constatat că la pacienții cu gută, despre care nu se știa că au boli cardiovasculare, prevalența HTA, a hipercolesterolemiei și a asocierii lor au fost de 39%, 8%, respectiv, 5% [10].

Asocierea inversă dintre aderarea la dieta mediteraneană și frecvența HU a fost demonstrată de M. Guasch-Ferré și coautori într-un studiu prospectiv cu 4449 de participanți cu vârste cuprinse între 55 și 80 de ani cu un risc ridicat de a dezvolta boli cardiovasculare, mai pronunțat în rândul celor care au avut hiperuricemie la momentul începerii studiului cu o aderență mai mare la dietă, indiferent de alți factori posibili pentru dezvoltarea HU, cum ar fi vârsta, IMC, tabagismul, activitatea fizică, HTA și DZ [34].

În studiile mai recente, atât vitamina C, cât și aportul de cafea s-au dovedit a fi factori de protecție împotriva dezvoltării gutei. Rămâne de definit modul în care acești diverși factori alimentari influențează sinteza și/sau excreția uratului seric și riscul de gută. O mai bună cunoaștere a mecanismelor de acțiune care stau la baza acestor influențe dietetice va fi esențială pentru crearea viitoarelor tratamente și prevenirea gutei [35].

S-a sugerat că fructoza conduce direct la HU prin descompunerea ATP dependentă de fructokinază și că HU indusă de fructoză joacă un rol causal în epidemia de obezitate și SM. În plus, s-a demonstrat că ingestia ridicată de fructoză crește tensiunea arterială, ceea ce, de altfel, determină caracteristicile SM la bărbații adulți sănătoși. Este relevant că această creștere a tensiunii arteriale a fost estompată de administrarea de Alopurinol, ceea ce a redus numărul de noi cazuri de SM la populația dată [35, 123].

Deși o asociere între gută și factorii alimentari, în special alimentele bogate în purină și băuturile alcoolice, a fost recunoscută de secole, abia recent au apărut dovezi epidemiologice solide în acest sens. Cea mai cuprinzătoare evaluare a asocierii dintre gută și dietă a fost efectuată în HPFS. În acest studiu amplu, prospectiv, un chestionar semicantitativ privind frecvența alimentelor a fost administrat unui număr de 51.529 de profesioniști din domeniul sănătății de sex masculin la momentul inițial și la o monitorizare de 4 și 8 ani. Pe o perioadă de 12 ani, au fost identificate 730 de cazuri incidente de gută. Pe lângă confirmarea observărilor istorice, potrivit cărora consumul excesiv de alimente bogate în purină și de băuturi alcoolice sunt factorii provocatori independenți pentru gută, au fost furnizate dovezi pentru mai multe asociații alimentare noi: și anume, că fructoza și băuturile răcoritoare îndulcite cu zahăr cresc

riscul de a dezvolta gută, în timp ce produsele lactate, cafeaua și vitamina C par să fie protectoare împotriva acestei afecțiuni (Anexa 3) [36].

Cafeaua are proprietatea de a reduce nivelurile serice de AU printr-o serie de mecanisme. Este bogată în antioxidanți, cum ar fi acidul fenol-clorogenic, considerați pentru a crește sensibilitatea la insulină și, totodată, pentru a spori excreția de AU. Cofeina este ea însăși o xantină metilică și, prin urmare, poate fi un inhibitor competitiv al xantin oxidazei, enzima majoră în căi metabolice purine [37].

Într-o analiză ulterioară, a fost observată o relație inversă dependentă de doză între numărul de cești de cafea consumate pe zi și guta incidentă (0 cești, RȘ 1.00 referent; <1 ceașcă, RȘ 0.99 (Î 95%, 0.78%-1.20%); 1-3 cești, RȘ 0.93 (Î 95%, 0.75%-1.11%); 4-5 cești, RȘ 0.64 (Î 95%, 0.41%-0.87%);  $\geq 6$  cești, RȘ 0.53 (Î 95%, 0.19%-0.88%) [37].

Ca și în cazul bărbaților din HPFS, a existat o relație inversă modestă cu cafeaua decofeinizată și nicio asociere cu ceaiul. Spre deosebire de bărbați în HPFS, a fost remarcată o asociere negativă între aportul total de cofeină și incidența gutei. Femeile consumatoare de 359-497 mg/zi și  $\geq 498$  mg/zi au avut 23% și 48% risc redus, respectiv, în comparație cu femeile consumatoare de  $\leq 131$  mg/zi [37].

### **Consumul de alcool**

Numeroase studii au examinat observația cunoscută de mult timp că consumul de alcool este un factor provocator pentru dezvoltarea gutei. O unitate de alcool sau o băutură standard este egală cu 330 ml de bere (4% alcool), un pahar de 120 ml de vin (12% alcool) sau 30 ml de băutură alcoolică tare – vodca, rom, tequila, whisky (40% alcool) [38].

Efectul alcoolului asupra gutei se realizează în mai multe moduri: prin reducerea excreției uraților datorită academiei lactate temporare cauzate de excesul de alcool, stimularea producției de purine prin creșterea tranziției adenzin trifosfatului la adenzin monofosfat indus de purine (în primul rând guanozin) conținute în bere, supraproducția de urați, reducerea excreției AU datorită plumbului conținut în băuturile tari, inhibarea formării oxipurinolului – un metabolit activ de Alopurinol [38].

Studiul *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) a fost unul prospectiv de cohortă bazat pe populație, care a recrutat 15.792 de persoane cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani. Într-o subanaliză efectuată la 10.872 de participanți care nu au avut gută înainte de momentul de referință, 274 de persoane au dezvoltat gută în perioada de urmărire de nouă ani. Cei care au îndeplinit o definiție nespecificată a consumului „ridicat” de alcool au avut un risc dublu de gută incidentă, ajustată pentru sex, rasă, IMC, consumul de alcool și rata estimată de filtrare glomerulară [39].

Într-un studiu de caz-control inclus în analiza bazei de date THIN de îngrijire primară, 24,768 de persoane cu gută incidentă au fost comparate cu 50.000 de subiecți de control fără gută, care au corespuns conform criteriilor de vârstă, sex și an calendaristic. A existat o relație doză-răspuns între guta incidentă și consumul anterior de alcool. În comparație cu cei care nu au consumat alcool, RUP-urile multivariate de gută incidentă la cei care au băut 1-9, 10-24, 25-42 și > 42 unități de alcool pe săptămână au fost RȘ 1.06 (ÎÎ 95%, 1.01%-1.11%), RȘ 1.57 (ÎÎ 95%, 1.49%-1.65), RȘ 2.45 (ÎÎ 95%, 2.27%-2.63%) și, respectiv, RȘ 3.02 (ÎÎ 95%, 2.66%-3.38%), adaptându-se în funcție de vârstă, anul calendaristic, vizite, IMC, HTA, hiperlipidemie, DZ de tip 2, BCR și utilizarea diureticelor (1 unitate=10 ml de etanol pur sau 8 g de alcool) [40].

În HPFS, creșterea consumului de alcool a fost asociată cu creșterea riscului de gută incidentă. Comparativ cu bărbații care nu au băut alcool, RȘ 1.12 (ÎÎ 95%, 0.85%-1.40%) pentru consumul zilnic de alcool 0.1-4.9 g, RȘ 1.29 (ÎÎ 95%, 0.95%-1.64%) pentru 5.0-9.9 g, RȘ 1.37 (ÎÎ 95%, 0.99%-1.75%) pentru 10.0-14.9 g, RȘ 1.54 (ÎÎ 95%, 1.14%-1.94%) pentru 15.0-29.9 g, RȘ 2.04 (ÎÎ 95%, 1.48%-2.60%) pentru 30.0-49.9 g și RȘ 2.71 (ÎÎ 95%, 1.73%-3.70%) pentru  $\geq 50$  g. La 10 g de alcool consumate zilnic, RȘ a fost 1.16 (ÎÎ 95%, 1.11%-1.22%) [39].

Studiul Framingham Heart a arătat că alcoolismul este un risc independent pentru gută atât la femei, cât și la bărbați. Femeile care au băut  $\geq 7$  unități de alcool pe săptămână au manifestat un risc de trei ori mai mare de gută incidentă și bărbații care beau această cantitate prezintă un risc ridicat, peste dublul riscului, în comparație cu cei care au băut mai puțin de 0-1 unități pe săptămână. Consumul moderat (2-6 unități pe săptămână) nu a fost asociat cu guta incidentă la ambele sexe. În studiul de caz bazat pe Internet, crossover, descris mai sus, s-a constatat că consumul de alcool declanșează atacuri recurente de gută RȘ 3.5 (ÎÎ 95%, 1.1%-5.9%);  $\geq 7$  unități de alcool consumate în ultimele două zile, comparativ cu lipsa consumului; ajustate pentru consumul de purină și utilizarea diuretică [25, 39].

Potrivit surselor de specialitate, 2/3 dintre pacienții cu gută, inclusiv vârstnicii, consumă alcool mai frecvent de o dată pe săptămână. Mediana unităților convenționale de alcool consumate pe săptămână de pacienții cu gută a fost de 4 și a existat o relație inversă între cantitatea de alcool consumată și vârsta de debut a bolii [39].

Participanții la studiu care au consumat mai mult de 15 grame de alcool pe zi au avut un risc cu 1.5 ori mai mare de a dezvolta gută decât cei care nu au consumat alcool și acest risc relativ a crescut concomitent cu ridicarea dozei de alcool >50 g/zi – cu 2.5 ori mai des [39].

P.T. Williams și coautorii au demonstrat o creștere a riscului de a dezvolta gută proporțional cu cantitatea de alcool consumată, indiferent de tipul de băutură care conține alcool: cu utilizarea a 10 g de etanol pe zi RȘ 1.19 (ÎÎ 95%, 1.12%-1.26%),  $p < 0.0001$ , riscul relativ de a

bea 10 g de alcool pe zi conținut în vin RȘ 1.27 ( $p=0.002$ ), berea RȘ 1.19 ( $p<0.0001$ ) și băuturile mixte RȘ 1.13 ( $p=0.18$ ) nu diferă semnificativ [51].

Relația dintre consumul de alcool, debutul precoce și severitatea gutei este prezentată într-un studiu realizat de O'Brien și coautori: 280 de bărbați cu vârste cuprinse între 19 și 78 de ani cu bună vârstă medie 51.8 [43.8; 60.3] ani) au fost intervievați pentru a identifica preferințele ascunse pentru alcool (chestionar CAGE) și cantitatea de utilizare a acestuia pe săptămână (în unități convenționale). Relația dintre cantitatea de alcool consumată cu vârsta de debut a bolii RȘ-0.19 ( $p<0.001$ ) și cu vârsta pacientului RȘ-0.19 ( $p<0.001$ ) ne permite să considerăm consumul excesiv de alcool un factor incontestabil care afectează dezvoltarea ulterioară a gutei. Cei cu consum latent de alcool (CAGE-pozitiv) au fost semnificativ mai susceptibili de a demonstra inflamație articulară în momentul examinării ( $p<0.05$ ) și artrită cronică ( $p<0.01$ ) decât CAGE-negativ [41].

### **Sindromul supraponderal și metabolic în dezvoltarea gutei**

În 1998, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a descris pentru prima dată „sindromul metabolic” [159]. Criteriile de clasificare pentru sindromul metabolic (SM) au fost propuse de OMS, Programul Național de Educație a Colesterolului Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) și Federația Internațională de Diabet [42]. Cu toate acestea, definiția SM nu este încă consecventă, multe studii despre efectul AU crescut asupra dezvoltării SM fiind efectuate în ultimele decenii. Studiile epidemiologice ample privind asocierea dintre HU și SM au identificat o concentrație crescută de uree serică la subiecții cu SM. Savanții au evaluat datele de la 8.669 de participanți la cel de-al treilea studiu național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES-III) (1988-1994) și au demonstrat că prevalența SM a crescut odată cu ridicarea nivelului de AU seric [16, 39].

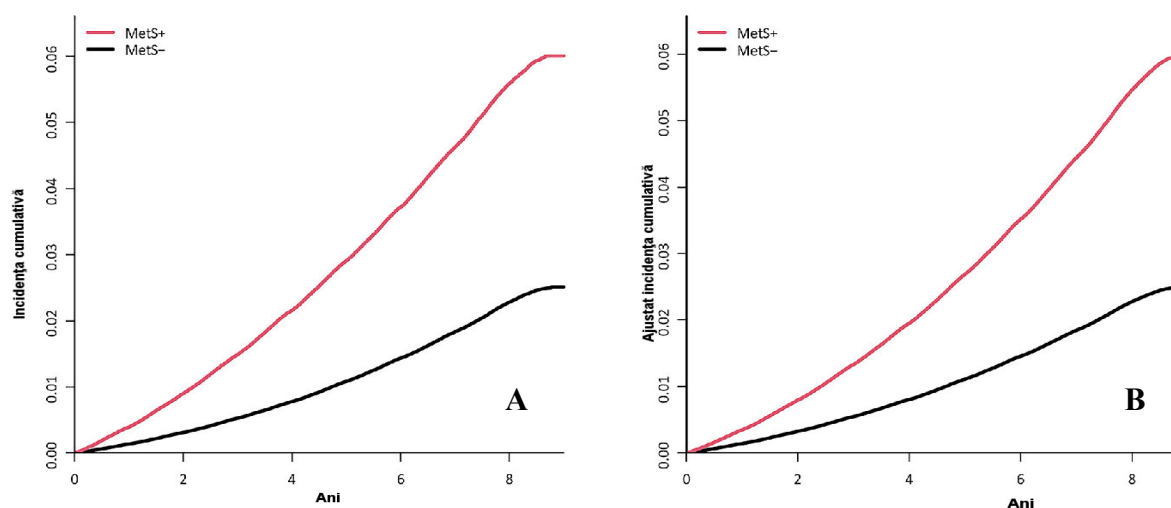
Într-un alt studiu, dintr-un total de 2.374 de subiecți, cărora le-a fost evaluată starea de sănătate, subiecții cu HU au avut un risc de 1.63 ori mai mare de SM în comparație cu cei fără HU pe baza criteriilor SM definite de Asociația Americană a Inimii/Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui. În alte două studii, nivelul mediu al AU seric la pacienții cu SM a fost cu aproximativ 0.5-1.0 mg/dL mai mare decât cel de referință. În plus, un alt studiu a arătat că nivelul AU seric a crescut odată cu numărul de componente ale SM după ajustarea pentru vârstă, sex, clearance-ul creatininei și utilizarea alcoolului/diureticului [42]. Recent, HU este recunoscută drept o caracteristică distinctă și/sau factor asociat major al SM [42].

Prevalența SM și a hiperuricemiei/gutei a crescut constant. Există date privind prevalența gutei și a hiperuricemiei la adulții din SUA din NHANES-III (1988-1994) și NHANES 2007-2008 și acestea arată că prevalența afecțiunilor menționate este substanțială și a sporit în

ultimele două decenii. În plus, prevalența SM a crescut în mod constant conform datelor de la NHANES-III la NHANES 1999-2006 în populația SUA. În mod similar, în populația coreeană de peste 20 de ani, savanții au demonstrat că prevalența SM a crescut treptat de la 24.9% în 1998 la 31.3% în 2007. Mai multe investigații clinice au arătat o prevalență mai mare a SM la pacienții cu gută în comparație cu populația generală [16].

Prevalența SM la pacienții coreeni cu artrită gutoasă a fost de 30%-42% în conformitate cu orientările NCEP ATP III și de 50%-59% după criteriile de obezitate OMS Asia-Pacific, ambele fiind semnificativ mai mari decât grupurile normale de control. Aceste constatări au arătat o prevalență paralelă în creștere atât a SM, cât și a gutei, sugerând o conexiune între cele două boli [30].

În 2020, Eun și coautorii au publicat datele referitoare la sindromul metabolic și gută, ca urmare a unei cercetări cu durata medie de  $7.4 \pm 1.2$  ani (Figura 1.5) [45].



**Fig. 1.5. Incidența cumulativă a gutei în funcție de statusul inițial al sindromului metabolic conform Eun Y. și coaut., 2020 [45]**

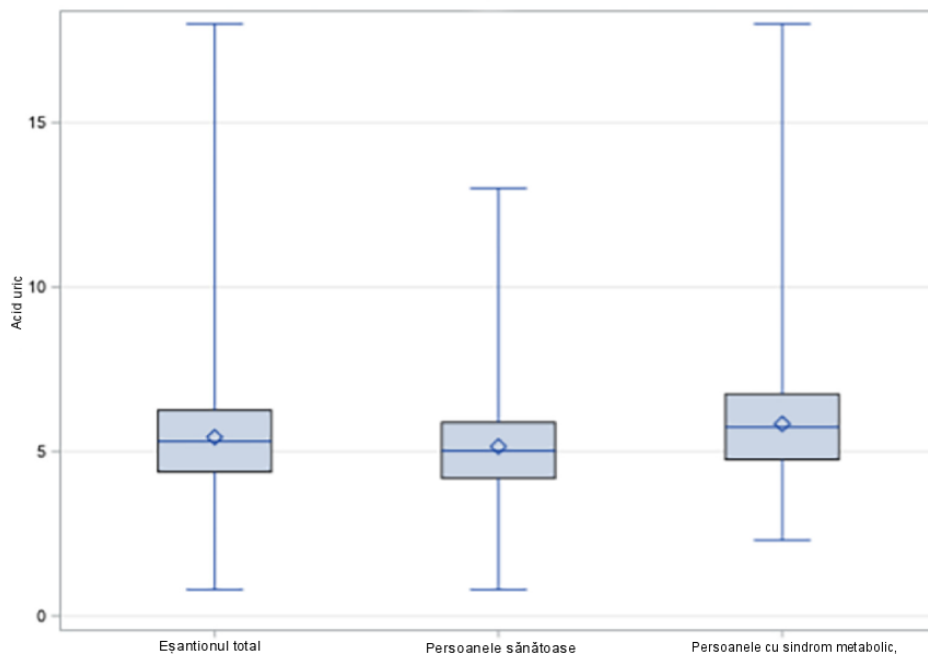
(A) probabilitatea de incidență cumulativă neajustată și numărul de persoane cu risc de gută  
 (B) probabilitatea de incidență cumulativă ajustată a gutei și incidența cumulativă (la 1.000 de persoane) la fiecare moment. Ajustat în funcție de vârstă, fumat, consumul de alcool, exerciții fizice regulate și venituri.

Au fost examinați 88.058 de bărbați cu gută. Incidența gutei a fost de 3.36 la 1000 de persoane. În medie, a fost nevoie de o medie de  $5.5 \pm 2.2$  ani pentru a stabili un diagnostic final, în timp ce vârsta medie a pacienților a fost de  $37.9 \pm 5.0$  ani. A fost constatat că guta în SM se dezvoltă de două ori mai des RȘ 2.44 (Î 95%, 2.41%-2.48%). Dintre toate componentele SM, obezitatea abdominală a ieșit pe primul loc RȘ 2.45 (Î 95%, 2.42%-2.49%), TG crescut a fost pe locul doi RȘ 2.29 (Î 95%, 2.26%-2.32%) (Figura 1.5) [45].



Într-un studiu transversal amplu efectuat în NHANES-III, prevalența SM la persoanele cu gută a fost de 62.8% față de 25.4% în rândul persoanelor fără gută RȘ 3.31 (ÎÎ 95%, 2.01%-4.61%) ajustat în funcție de vârstă și sex [17].

S-a constatat că cinci factori de risc metabolic au corelații nesemnificative sau moderat semnificative cu nivelurile UA din grupul general, demonstrate în Figura 1.6 [16].



**Fig. 1.6. Nivelurile de acid uric din eșantionul total, persoanele sănătoase și persoanele cu sindrom metabolic conform Bowden R.G. și coaut., 2020 [16]**

La persoanele fără sindrom metabolic, nivelurile de acid uric nu au depășit valorile acceptabile, cu excepția glicemiei a jeun RȘ 0.024 ( $p=0.146$ ). La persoanele cu sindrom metabolic, s-a constatat că nivelurile de glucoză, trigliceride, HDL și circumferința taliei au o corelație ușoară sau moderată, în timp ce tensiunea arterială nu a provocat o astfel de corelație cu acidul uric [16, 45].

O analiză efectuată în studiul ARIC oferă date similare pentru femei (Anexa 1) [25]. Un total de 6.263 de femei cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani, fără antecedente de gută înainte de momentul inițial, au fost urmărite timp de 9 ani, identificând 106 cazuri de gută incidentă. Comparativ cu femeile cu un  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  la bază, RȘ ajustat de gută incidentă a fost de 2.01 (ÎÎ 95%, 0.84%-3.18%) cu un  $IMC 25-29.9 \text{ kg/m}^2$ , RȘ 3.42 (ÎÎ 95%, 1.40%-5.44%) cu un  $IMC$  de  $30-34.9 \text{ kg/m}^2$  și RȘ 4.88 (ÎÎ 95%, 1.95%-7.82%) cu un  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ . La femeile cu  $IMC 25-29.9 \text{ kg/m}^2$  și  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  la vârsta de 25 de ani, RȘ-urile multivariate pentru gută incidentă au fost de RȘ 3.75 (ÎÎ 95%, 2.09%-5.41%) și, respectiv, RȘ 3.71 (ÎÎ 95%, 1.33%-6.09%), comparativ cu cele cu  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  la vârsta de 25 de ani. Femeile cu cel mai mare

indicator de creștere în greutate ( $\geq 16.3$  kg) de la vârsta de 25 de ani până la vârsta inițială au avut un risc de două ori mai mare de gută incidentă în comparație cu persoanele cu cel mai mic indicator RȘ 2.51 (Î 95%, 1.06%-3.96%) [30].

În studiul de caz al bazei de date THIN, persoanele cu un IMC între 25-29 kg/m<sup>2</sup> au avut RȘ 1.62 (Î 95%, 1.55%-1.70%) pentru gută incidentă și cele cu IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> an RȘ 2.34 (Î 95%, 2.22%-2.47%) în comparație cu cele cu un IMC de 20-24 kg/m<sup>2</sup> [39].

În HPFS, comparativ cu cele cu un IMC de 21-22.9 kg/m<sup>2</sup>, incidența gutei la bărbați a fost de RȘ 0.85 la cei cu IMC < 21 kg/m<sup>2</sup>, crescând la RȘ 1.40 cu IMC 23-24.9 kg/m<sup>2</sup>, RȘ 1.95 cu IMC 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, RȘ 2.33 cu IMC 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> și RȘ 2.97 cu IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. În plus, riscul incidenței de gută a fost crescut la bărbații care au adăugat în greutate 20-29 kg RȘ 1.64 (Î 95%, 1.15%-2.14%) și  $\geq 30$  kg RȘ 2.57 (Î 95%, 1.86%-3.28%) de la vârsta de 21 de ani, comparativ cu cei a căror greutate a fost stabilă. În schimb, pierderea în greutate de 10 kg sau mai mult de la bază a redus riscul de incidență a gutei cu 39% RȘ 0.66 (Î 95%, 0.40%-0.92%) [47].

Comparativ cu cele cu un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, RR-ul multivariat al incidenței gutei a fost de RȘ 1.62 (Î 95%, 0.88%-2.37%) la femeile cu IMC 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, în creștere la RȘ 2.74 (Î 95%, 1.65%-4.58%) la cele cu IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La bărbați, RȘ corespunzătoare au fost 1.76 (Î 95%, 1.22%-2.54%) și, respectiv, RȘ 2.90 (Î 95%, 1.89%-4.44%). Creșterea IMC s-a dovedit, de asemenea, a fi un factor provocator independent pentru explozia gutei în baza de date THIN (IMC 15-19 kg/m<sup>2</sup>, RȘ pentru bărbați 0.77, RȘ pentru femei 0.79; IMC 25-29 kg/m<sup>2</sup>, RȘ pentru bărbați 1.07; RȘ pentru femei 1.10; IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, RȘ pentru bărbați 1.12; RȘ pentru femei 1.43) comparativ cu cei cu IMC în intervalul 20-24 kg/m<sup>2</sup> [39].

Mai multe studii epidemiologice prospective ample au examinat asocierea dintre HTA și gută. HTA s-a dovedit a fi un factor provocator independent pentru gută incidentă în studiul de caz *thin database-control*, deși magnitudinea riscului crescut a fost mică [45].

În schimb, atât în HPFS, cât și în ARIC, riscul de gută incidentă la cei cu HTA a fost de două ori mai mare decât la cei fără HTA. Concluziile a 2 studii sugerează că HTA are un efect mai mare asupra riscului de gută incidentă la femei decât la bărbați [40].

În Studiul Framingham Heart, RR-ul multivariat al gutei incidente asociate cu HTA a fost de RȘ 1.68 (Î 95%, 1.12%-2.24%) la bărbați și RȘ 2.1 (Î 95%, 1.06%-3.14%) la femei, deși a existat o suprapunere considerabilă a intervalelor de încredere. Cu toate acestea, în baza de date THIN, intervalele de încredere mai restrânse sugerează că HTA are o influență mai mare asupra atacurilor de gută la femei RȘ 1.46 (Î 95%, 1.30%-1.62%) decât la bărbați RȘ 1.07 (Î 95%, 1.02%-1.13%) [26].

Deși hiperglicemia și RI sunt componente recunoscute ale SM, rolul DZ de tip 2 ca factor provocator pentru dezvoltarea gutei a fost insuficient abordat. Interesant este că, în studiul de caz *thin database-control*, persoanele cu DZ de tip 2 au avut un risc cu 33% mai mic de a dezvolta gută decât cele fără DZ de tip 2 RȘ 0.67 (ÎÎ 95%, 0.63%-0.71%). Această constatare a fost mai pronunțată la bărbați decât la femei. Riscul de a dezvolta guta a scăzut odată cu creșterea duratei DZ de tip 2: durata 0-3 ani RȘ 0.82 (ÎÎ 95%, 0.74%-0.90%), 4-9 ani RȘ 0.67 (ÎÎ 95%, 0.61%-0.73%) și 10 ani sau mai mult RȘ 0.52 (ÎÎ 95%, 0.46%-0.58%). Riscul a fost, de asemenea, mai mic în cazul DZ de tip 1 decât al DZ de tip 2. Deși aceste constatări pot părea contra-intuitive, predispoziția la HU și gută indusă de hiperinsulinemie și IR în starea prediabetică se consideră inversată de efectele uricozurice ale glicozuriei odată ce DZ de tip 2 sincer se dezvoltă [30].

Un factor provocator putativ mai puțin bine stabilit pentru gută este apneea obstructivă în somn, frecvent asociată cu ambele componente ale SM și HU [52]. Hipoxia sporește cifra de afaceri nucleotidică, generând, astfel, purine care sunt metabolizate la AU, oferind un mecanism biologic plauzibil prin care apneea obstructivă în somn ar putea predispuce la gută. Într-un mic studiu transversal efectuat într-o bază de date de consultare a medicilor de familie, guta a fost asociată cu tulburări de somn RȘ 1.39 (ÎÎ 95%, 1.06%-1.81%) ajustate pentru vârstă, sex, practică, DZ de tip 2, HTA, utilizarea diuretică și cardiopatia ischemică. Nu a existat nicio asociere cu apneea obstructivă în somn, deși studiul nu a fost consolidat și sunt necesare cercetări epidemiologice prospective mai ample pentru a examina mai detaliat această asociație propusă [30].

Obezitatea este unul dintre factorii provocatori importanți pentru gută, împreună cu HTA și hiperlipidemia. Guta debutează la o vârstă mai fragedă în prezența obezitității și este mai pronunțată în rândul pacienților tineri cu gută care suferă de SM [48]. Masa medie a țesutului adipos și a țesutului adipos în zona trunchiului la 107 bărbați cu gută a depășit semnificativ acești indicatori la reprezentanții grupului de control, comparativ cu vârsta: 20.9 și 13.3 kg; 11.4 și, respectiv, 6.1 kg ( $p < 0.001$ ) [44].

Excesul ponderal crește riscul de boli cardiovasculare (BCV) cu 45%, indiferent de tensiunea arterială și colesterolul total din sânge. Obezitatea este o componentă obligatorie a sindromului metabolic, inclusiv hipertrigliceridemia, hiperlipidemia și hiperinsulinemia, asociate cu un risc crescut de gută [44, 48, 120].

Frecvența de apariție a sindromului metabolic este de două ori mai mare la persoanele care suferă de gută în comparație cu cele care nu au această afecțiune (33.6% și, respectiv, 15.9%, după ajustarea în funcție de vârstă,  $p < 0.001$ ). Indicatorul dat crește odată cu vârsta, iar după 60 de ani, SM apare la 47.6% dintre cei care suferă de gută, ceea ce este de două ori mai frecvent

decât la persoanele de aceeași vârstă care nu suferă de gută (23.8%). Deoarece SM crește riscul de boli cardiovasculare aterosclerotice și DZ de tip 2, prezența sa agravează semnificativ fondul comorbid, complică tratamentul și agravează prognosticul pentru gută [48].

Într-un studiu realizat de H.K. Choi și coautorii, pe o perioadă de urmărire de 12 ani în rândul a 47150 de bărbați sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 40-75 de ani la începutul studiului), au fost înregistrate 730 de cazuri de gută nou diagnosticată și s-a demonstrat o relație directă între riscul relativ de a dezvolta gută și creșterea IMC: de la 1.4 la un IMC de 21-23 kg/m<sup>2</sup> la 3.26 la un IMC de 30-35 kg/m<sup>2</sup> [39].

Rezultatele unui studiu care a implicat 28.990 de bărbați, inițial nediagnosticați cu gută, au demonstrat un risc înalt de a dezvolta gută în caz de creștere a IMC, precum și unul redus dacă se efectuează activitate fizică ridicată, menținând o greutate corporală ideală, urmând o dietă cu restricții de carne și alcool [49].

Modificările procentuale ale IMC și ale circumferinței taliei determinate la 3.153 de participanți la examenul medical de screening în timpul analizei de regresie pas cu pas au fost corelate pozitiv cu modificările nivelurilor AU la bărbați și la femeile în postmenopauză [50].

Eficacitatea măsurilor nemedicamentoase de reducere a nivelului de uricemie a fost confirmată în studii, care au arătat că pierderea în greutate pe fundalul terapiei dietetice la pacienții cu gută poate reduce severitatea HU cu 11%. Studiul a implicat 13 pacienți cu vârsta medie de 50 de ani care au avut cel puțin două atacuri gutoase în cele patru luni înainte de includerea în studiu. IMC-ul mediu la începutul studiului a fost de 30,5 kg/m<sup>2</sup>. După 16 săptămâni de la respectarea unei diete special dezvoltate, reducerea medie a IMC a fost de 7.7 kg/m<sup>2</sup> (p=0.002), frecvența atacurilor lunare gutoase a scăzut de la 2.1 la 0.6 (p=0.002), AU seric a scăzut de la 0.57 la 0.47 mmol/L (p=0.001) și normalizat la 7 (58%) din 12 pacienți cu nivelul inițial ridicat [51].

### **Medicamente**

O serie de medicamente și substanțe au fost implicate în etiologia gutei, insistându-se, totuși, pe influența diureticelor. O revizuire sistematică recentă a examinat riscul de artrită gutoasă la pacienții care utilizează diuretice, identificând două RCT și 11 studii epidemiologice. Într-un RCT, raportul ratei gutei pentru administrarea bendroflumethiazidei vs placebo a fost de 11.8, în timp ce celălalt RCT a constatat un raport de rată de 6.3 pentru utilizarea hidroclorotiazidei plus triamteren vs placebo. Trei studii de cohortă și patru studii de caz de control au relevat o creștere a gutei la utilizatorii diuretici. Cele mai mari două studii de cohortă identificate de această revizuire sistematică ajustate pentru medicamente, comorbidități și factori

de stil de viață au stabilit RȘ de 1.77 pentru guta incidentă în HPFS (ÎÎ 95%, 1.42%-2.20%) și RȘ 1.99 pentru inițierea de medicamente antigutoase (ÎÎ 95%, 1.21%-3.26%) [23, 52].

Framingham Heart Study nu a fost inclus în această cercetare, dar a raportat RȘ pentru utilizarea diuretică de 2.39 (ÎÎ 95%, 1.53%-3.74%) la femei și RȘ 3.41 (ÎÎ 95%, 2.38%-4.89%) la bărbați [25].

În studiul de caz-control THIN, RȘ pentru guta incidentă, în rândul celor care utilizează în prezent diuretice, a fost 2.36 (ÎÎ 95%, 2.21%-2.52%) la pacienții cu HTA și RȘ 3.01 (ÎÎ 95%, 2.72%-3.33%) în rândul celor fără HTA, după ajustarea pentru vizitele la medicul de familie, IMC, consumul de alcool, cardiopatia ischemică, HTA, hiperlipidemie, BCR și utilizarea altor medicamente antihipertensive [53]. În plus, în rândul utilizatorilor actuali de diuretice, riscul de a dezvolta gută a crescut atât cu durata tratamentului diuretic, cât și cu creșterea dozei, oferind dovezi ale unui efect dependent de doză [54]. În cele din urmă, studiul de caz *crossover*, bazat pe internet, menționat anterior, a arătat, de asemenea, constatări consecvente privind riscul de gută recurentă. Aceste studii confirmă unanim entitatea clinică bine recunoscută a gutei induse de diuretic, cunoscută și sub numele de gută secundară [57, 59].

Acidul acetilsalicilic a fost mult timp recunoscut pentru efectele sale asupra metabolismului uratului la nivelul tubilor renali. În anii 1950, Acidul acetilsalicilic în doze mari s-a dovedit a fi uricozuric, pe când în doze mici nu afecta nivelul de urați în sânge [56]. Cu toate acestea, abia recent au ieșit la iveală dovezi epidemiologice ale semnificației clinice a acestei asociații. În studiul de caz bazat pe internet, *crossover*, utilizarea Acidului acetilsalicilic în doze mici ( $\leq 325$  mg/zi) în ultimele două zile consecutive a fost asociată cu un risc crescut de atacuri recurente de gută RȘ 1.81 (ÎÎ 95%, 1.30%-2.51%). De remarcat că utilizarea concomitentă de Alopurinol a eliminat riscul sporit de atacuri recurente de gută asociate cu doze mici de Acid acetilsalicilic RȘ 0.89 (ÎÎ 95%, 0.55%-1.44%), sugerând că terapia de scădere a AU poate atenua riscul de gută acută recurentă exacerbată de utilizarea de doze mici de Acid acetilsalicilic [54, 56].

Mai multe clase de medicamente antihipertensive sunt cunoscute pentru influența asupra nivelurilor serice de urat. B-blocantele cresc nivelurile serice de uree, în timp ce atât blocantele canalelor de calciu, cât și losartanul au proprietăți de scădere a AU. În plus față de examinarea riscului de gută asociat cu utilizarea diureticelor, THIN, baza de date de îngrijire primară, utilizată în studiul de caz de control descris mai sus, de asemenea, a investigat riscul de gută incidentă provocat de o gamă largă de medicamente antihipertensive, inclusiv blocante ale canalelor de calciu, losartan,  $\beta$ -blocante, inhibitorii enzimei de conversie (ECA) și non-losartan angiotensină-II (AII) blocante ale receptorilor [60]. Printre cei cu HTA, utilizarea curentă a  $\beta$ -

blocantelor RŞ 1.48 (Î 95%, 1.40%-1.57%), inhibitorilor ai ECA RŞ 1.24 (Î 95%, 1.17%-1.32%) și blocantelor non-losartan AII-receptor RŞ 1.29 (Î 95%, 1.16%-1.43%) a fost mai frecventă la cei cu gută incidentă, în timp ce utilizarea curentă a blocantelor canalelor de calciu RŞ 0.87 (Î 95%, 0.82%-0.93%) și losartan RŞ 0.81 (Î 95%, 0.70%-0.94%) a fost mai puțin frecventă [60].

### **Diureticele în dezvoltarea gutei**

Semnificația clinică a efectului hiperuricemic al diureticelor a fost dovedită într-un studiu care a implicat mai mult de 1.000 de persoane cu vârsta peste 65 de ani: concentrația serică medie a AU a fost semnificativ mai mare la cei care au luat în mod regulat diuretice în comparație cu cei care nu au utilizat medicamente din acest grup (0.361 mmol/L și, respectiv, 0.281 mmol/L). În plus, conform datelor obținute în studiu, din 107 de pacienți cu HU, 88% au administrat diuretice [62].

M.A. McAdams-De Marco și coautorii, a demonstrat că la 2169 din cei 5789 de participanți la studiu, care suferă de HU (37%) luând diuretice, riscul relativ de a dezvolta gută a crescut în raport cu cei care nu au administrat diuretice cu utilizarea combinată a medicamentelor tiazidice și de ansă RŞ 1.48 (Î 95%, 1.11%-1.98%), în cazul monoterapiei cu diuretice tiazidice RŞ 1.44 (Î 95%, 1.0%-2.10%) și pentru diureticele de ansă RŞ 2.31 (Î 95%, 1.36%-3.91%). După ajustarea pentru nivelul de AU, relația dintre utilizarea diureticelor și riscul de a dezvolta gută a dispărut, ceea ce indică punerea sa în aplicare prin creșterea nivelului de AU seric [39].

O analiză comparativă retrospectivă, efectuată în Marea Britanie, a 91530 de persoane diagnosticate cu gută (1990-2010) în grupul predebut, care a luat diuretice și nu a luat diuretice, a evidențiat un risc semnificativ de gută cu diuretice de ansă, tiazidice și diuretice tiazid-like RŞ 2.64 (Î 95%, 2.47%-2.83%); RŞ 1.70 (Î 95%, 1.62%-1.79%), RŞ 2.30 (Î 95%, 1.95%-2.70%), respectiv, iar riscul de gută a fost chiar mai mare pentru diuretice de ansă combinate și diuretice tiazidice RŞ 4.65 (Î 95%, 3.51%-6.16%) [63].

### **Dozele mici de Acid acetilsalicilic**

La o doză mică (75 mg/zi), Acidul acetilsalicilic provoacă o scădere cu 15% a ratei de excreție AU, care este asociată cu o creștere mică, dar semnificativă a nivelurilor serice de AU. Odată cu creșterea dozei de Acid acetilsalicilic (până la 325 mg/zi), aceste efecte se diminuează [64].

La pacienții vârstnici, Acidul acetilsalicilic, chiar și în doze mici sau atunci când este administrat mai puțin de o săptămână, provoacă o scădere semnificativă a funcției renale și retenție de uree [65]. În plus, o scădere a funcției renale poate persista o perioadă de timp după retragerea Acidului acetilsalicilic: după două săptămâni de administrare a Acidului acetilsalicilic

la o doză de 100 mg/zi, o scădere a clearance-ului creatininei a persistat la 48% dintre pacienții vârstnici chiar și la trei săptămâni după întreruperea tratamentului [29, 64].

### **Hipertensiunea arterială**

Relația dintre dereglările metabolismului purinic și HTA, remarcată de S. Zhang, este abordată într-un număr impunător de cercetări. HTA este un factor provocator independent pentru gută, crescând probabilitatea ca aceasta din urmă să fie de trei ori mai frecventă [64, 71].

Într-un studiu prospectiv al factorilor provocatori de gută la lucrătorii din domeniul sănătății de sex masculin (Studiul de monitorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății), care a acoperit o perioadă de urmărire de 12 ani (1986-1998), 47150 de participanți cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani au stabilit o asocieră semnificativă a HTA cu cazuri de gută, indiferent de utilizarea diureticelor și de prezența BCR [66, 67].

S.-Y. Chen și coautorii au arătat că numărul de cazuri de HTA la persoanele în vârstă care suferă de gută ( $\geq 65$  de ani, 2634 de participanți) a fost semnificativ mai mare decât la reprezentanții grupului de control care nu au suferit de gută [77, 92].

În boala hipertensivă pe fundalul hiperuricemiei, se observă următoarele mecanisme patofiziologice la nivelul microvascular: ischemia tisulară și deteriorarea celulelor, urmată de sinteza adeninei și xantinei, care crește sinteza acidului uric, la rândul său, ischemia intrarenală, cresc nivelul lactatului în sânge, stimulează reabsorbția și scăderea secreției de urați de către rinichi, crește reabsorbția sodiului și a apei în tubulii renali proximali [46, 68, 71].

### **Afectarea renală**

Asocierea dintre gută și afectarea renală este complexă și ar putea fi bidirecțională, adică, deși BCR predispune la dezvoltarea gutei, se consideră că guta și tratamentul acesteia provoacă BCR. Astfel de asociații au fost recunoscute de mulți ani, dar studiile timpurii au fost efectuate în rândul populațiilor specializate de îngrijire secundară, care nu pot reprezenta majoritatea pacienților cu gută gestionați exclusiv în asistența medicală primară [70, 72].

Două studii epidemiologice bazate pe populație, realizate recent, au furnizat dovezi convingătoare că BCR este un factor provocator pentru gută [72].

În HPFS, RȘ de gută incidentă la bărbații cu BCR, comparativ cu cei fără BCR, a fost 3.61 (Î 95%, 1.60%-8.14%) [67].

În studiul de caz THIN de control, antecedentele anterioare de BCR au fost puternic asociate cu guta incidentă RȘ 2.48 (Î 95%, 2.19%-2.81%). BCR a fost, de asemenea, asociată cu riscul crescut de gută RȘ 1.33 (Î 95%, 1.20%-1.48%) [75].

În plus, în studiul ARIC, participanții cu o rată de filtrare glomerulară scăzută (<60 ml/min) au avut un risc de două ori mai mare de gută incidentă decât cei cu o rată normală de filtrare glomerulară (>90 ml/min) RŞ 2.43 (Î 95%, 1.50%-3.94%) [77].

Afectarea renală în gută este adesea asociată cu vârsta, durata bolii, patologia concomitentă și, în unele cazuri, determină prognosticul bolii [55]. La vârstnici, activitatea funcțională a rinichilor scade în mod natural, iar insuficiența renală (creatinina sângelui peste 132.6 mmol/L) în aproximativ 20% din cazuri precedă dezvoltarea gutei [30, 70].

Într-o analiză multivariată, s-a demonstrat rolul funcției renale reduse (RŞ 1.2 ajustat pentru fiecare 10 ml/min reduce RFG) ca un factor independent în dezvoltarea gutei la pacienții cu DZ de tip 2. În plus față de reducerea RFG, alți markeri ai leziunilor renale – proteinurie și hematurie – sunt, de asemenea, asociați independent cu riscul de gută [70, 79].

O scădere a RFG este semnificativ asociată cu gută în cercetările lui S.L. James și coautorii (vârsta medie a subiecților cu gută a fost de 63 de ani). Au fost analizate datele a 5085 de bolnavi de BCR, care au prezentat o incidență a gutei de 24.3%, crescând de la 16.0% la 35.6% cu RFG 60-30 ml/min/L, 73 m<sup>2</sup> [81].

Importanța BCR ca factor independent în dezvoltarea gutei este demonstrată de Q. Zhang și coautorii, riscul relativ de a dezvolta gută a fost determinat la participanții în studiul Framingham (2159 de bărbați și 2558 de femei) care suferă de BCR. În total, în perioada de observație, au fost identificate 371 de cazuri de gută (la 231 de bărbați și 140 de femei) la 140421 de persoane-ani [6].

Incidența gutei la 1000 de persoane-ani a fost de RŞ 6.82 (Î 95%, 5.10%-9.10%) și de RŞ 2.43 (Î 95%, 2.18%-2.71%) în absența BCR, iar riscul relativ de gută în modelul multivariat al statutului a fost de 1.88 (1.13 până la 3.13) în rândul bărbaților și de 2.31 (1.25 până la 4.24) în rândul femeilor [69].

### **Osteoartrita**

Nu se înțelege pe deplin de ce unii pacienți cu HU par să formeze și să depună cristale MUS mai ușor decât altele. Cu toate acestea, se crede că cristalele MUS se pot depune mai ușor în cartilajul osteoartritic [83]. Această ipoteză a fost, de asemenea, sugerată pentru a explica predilecția izbitoră a gutei pentru articulația I metatarsofalangiană, care este, de asemenea, o articulație țintă pentru OA [83]. Atât studiile radiografice, cât și cele clinice transversale au arătat că atacurile de gută apar în articulațiile deja afectate de OA [84, 116].

Un studiu bazat pe spital, implicând 262 de subiecți cu gută a constatat o corelație semnificativă între apariția atacurilor acute de gută și OA radiografice la primele articulații MTF, articulații tarsale și genunchi [82, 84].



A fost efectuat un studiu pe 164 de pacienți cu gută, care a relevat o asociere puternică între atacurile acute de gută și osteoartrită RŞ 7.94 (ÎÎ 95%, 6.27%-10.05%), luând în considerare vârsta, sexul, indicele de masă corporală, precum și administrarea de diuretice [82, 84].

De asemenea, cristalele ce se depun cu o incidență crescută în articulațiile pacienților anterior afectate de nodulii Heberden sunt un bun exemplu [84]. Un pacient cu osteoartrită la nivelul degetelor poate prezenta o intensificare dramatică a durerii și inflamației din cauza atacurilor acute de gută suprapusă pe OA [84]. Cu toate acestea, OA nodulară nu a fost mai frecventă la subiecții cu gută decât la 656 de subiecți de control fără gută [85].

Astfel de studii transversale nu pot determina cauzalitatea sau aspectele temporale ale acestei asocieri, prin urmare sunt necesare cercetări prospective suplimentare [85].

Dacă unele studii prospective sunt necesare pentru a explora factorii provocatori, cum ar fi apneea obstructivă în somn, OA și mai multe observări noi cu privire la medicamentele antihipertensive în profunzime, provocarea imediată este de a stabili constatările cheie ale acestor observări epidemiologice pentru a îmbunătăți prevenirea și gestionarea [81, 84, 87].

### **Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică și guta pot fi diagnosticate în același timp la același pacient, modul în care se întâmplă acest lucru nu e dovedit până în prezent, dar este bine cunoscut faptul că cristalele de urat monosodic sunt un factor declanșator puternic în dezvoltarea psoriazisului însuși. 30% dintre bolnavii de artrită psoriazică din Europa au hiperuricemie. În populația chineză, prevalența hiperuricemiei în PsA a fost de 30.6%; în Canada – de 31.9%, iar în Japonia prevalența hiperuricemiei la pacienții cu PsA a fost de numai 22% [88].

Conform studiului retrospectiv bicentric caz-control L. Widawski și coautorii, care a inclus 242 de pacienți, 73 (30.2%) au avut hiperuricemie și 15 (6.2%) au îndeplinit criteriile ACR/EULAR 2015 pentru gută. La analiza univariată, în comparație cu pacienții normouricemici, pacienții hiperuricemici au fost mai frecvent bărbați (72.6% vs 39.1%), ( $p=1.6 \times 10^{-6}$ ), cu un indice de masă corporală mai mare (30.9 vs 28.7 kg/m<sup>2</sup>), ( $p=0.015$ ) și mai multe comorbidități (indice de comorbiditate Charlson: 2.6 vs 1.8), ( $p=0.005$ ) [225]. PsA începută la o vârstă mai înaintată (47.5 vs 43 de ani), ( $p=0.016$ ) a fost mai mult poliarticulară (56.2% vs 41.9%), ( $p=0.049$ ) decât axială (9.6% vs 22.8%), ( $p=0.019$ ) și mai distructivă (52.8% vs 37.4%), ( $p=0.032$ ). Pacienții cu PsA cu distrugere articulară au avut mai frecvent hiperuricemie decât ceilalți (37.6% vs 25.8%), ( $p=0.047$ ). Analiza multivariabilă a confirmat asocierea PsA hiperuricemică cu implicarea articulațiilor periferice RŞ 2.98 (ÎÎ 95%, 1.15%-7.75%), ( $p=0.025$ ) și răspunsul mai puțin bun la tratament RŞ 0.35 (ÎÎ 95%, 0.15%-0.87%), ( $p=0.024$ ) [88].

După studiul observațional retrospectiv semnat de Jeffrey Kaine și coautorii, pacienții cu PsA (n=14.898) au avut un risc mai mare de a dezvolta guta RȘ 2.03 (ÎÎ 95%, 1.75%-2.36%), în comparație cu grupul de control. Pacienții cu PsA au manifestat o morbiditate cardiovasculară mai mare atunci când au fost diagnosticați cu gută (1.3 vs 0.7) decât pacienții din grupul de control ( $p < 0.050$  în toate comparațiile) [90].

Studiul transversal bazat pe populație, realizat de către S.C. Hu și coautorii, a inclus 114.623 de pacienți cu gută și același număr de pacienți fără gută (proporție 1:1, au fost compatibile după vârstă, sex, categorie de venit și nivel de urbanizare). Prevalența psoriazisului a fost de 1.6% (1.812 din 114.623) în grupul cu gută și de 1.1% (1.225 din 114.623) în grupul fără gută ( $p < 0.0001$ ). Prevalența artritei psoriazice s-a dovedit a fi de 0.3% (294 din 114.623) în grupul cu gută și de 0.1% (103 din 114.623) în grupul fără gută ( $p < 0.0001$ ). Astfel, prevalența psoriazisului și a artritei psoriazice a fost mai mare la pacienții cu gută în comparație cu pacienții fără gută. Asocierea dintre psoriazis și gută se datorează diferitor comorbidități, printre care au fost identificate următoarele: ciroza hepatică, hipertensiunea arterială, bolile renale, diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, bolile cerebrovasculare, infarctul miocardic și bolile legate de alcool [43, 91].

Este necesar de a menționa, că riscul de incidență a gutei a fost substanțial crescut în rândul celor cu psoriazis și APs comorbide RȘ 4.95 (ÎÎ 95%, 2.72%-9.01%). Riscul crescut de gută în asociere cu psoriazisul cu APs concomitentă a fost consistent în rândul bărbaților și femeilor. Analiza sensibilității care a examinat asocierea psoriazisului de bază cu riscul de incidență de gută în timpul monitorizării a arătat rezultate similare cu analizele primare. Dintre cei care au avut un diagnostic confirmat de psoriazis la bază, RȘ pentru gută a fost de 1.84 (ÎÎ 95%, 1.09%-3.09%) în analiza comună. Riscul de gută a fost, de asemenea, crescut substanțial în rândul celor cu psoriazis și APs comorbide la bază RȘ 5.23 (ÎÎ 95%, 2.70%-10.1%) [89].

Spre deosebire de asocierea puternică dintre anamneza psoriazisului și riscul de gută, a existat doar o asociere marginală între antecedentele de spondilopatie degenerativă și riscul de gută RȘ 1.15 (ÎÎ 95%, 0.99%-1.35%) și o asociere semnificativă, dar mult mai slabă între istoria osteoartritei și riscul de gută RȘ 1.15 (ÎÎ 95%, 1.04%-1.26%). Testul de eterogenitate a sugerat că asocierea dintre anamneza psoriazisului și riscul de gută a fost semnificativ diferită de cea dintre spondiloartrită ( $p = 0.005$  pentru eterogenitate) și gută și între osteoartrită și gută ( $p = 0.002$  pentru eterogenitate) [90].

Interesant, asocierile dintre anamneza de gută și riscul de psoriazis și APs au fost, de asemenea, semnificative, dar mai mici ca mărime în comparație cu cele dintre antecedente de psoriazis și APs și riscul de gută. Mai exact, RȘ au fost 1.53 (ÎÎ 95%, 1.18%-2.00%) pentru

psoriazis și RȘ 3.43 (Î 95%, 1.63%-7.18%) pentru APs printre cei care au avut o anamneză de gută [90].

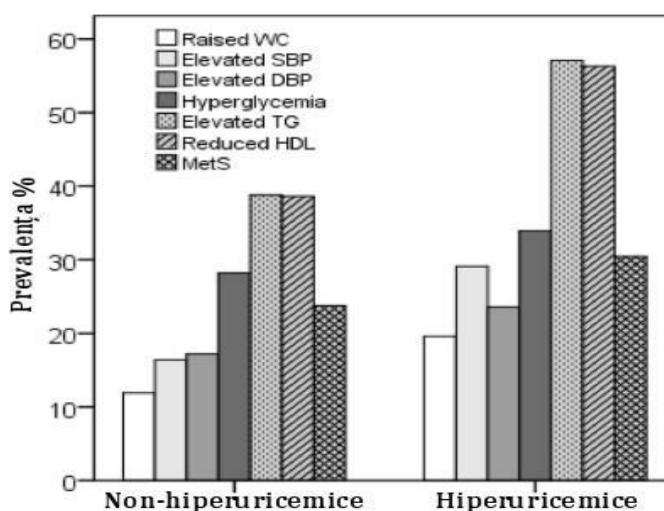
## 1.2. Hiperuricemia, afectările articulare, extraarticulare la pacienți vârstnici cu gută

### Hiperuricemia

În studiile normative, 22% dintre bărbații care au avut concentrații de urat seric mai mari de 9 mg/dL au dezvoltat gută pe parcursul unei perioade de cinci ani, o rată mult mai mare decât la bărbații cu un nivel de urat seric mai mic de 9 mg/dL. Cu toate acestea, un total de 78% dintre bărbații din acest studiu, cu nivel de urat seric mai mare de 9 mg/dL, nu au dezvoltat guta pe parcursul unei perioade de cinci ani, demonstrând că hiperuricemia predispune la gută, dar nu provoacă guta [91, 92].

Problemele legate de clasificarea sau diagnosticul hiperuricemiei și gutei sunt complicate în continuare de lipsa de standardizare a analizei cristalelor și a măsurărilor de urat seric. Multe laboratoare clinice, de exemplu, consideră că nivelurile de AU seric mai mari de 6.8 mg/dL (360 μmol/L) sunt „în limite normale”, bazate exclusiv pe normele populației și nu pe știința biologică [100]. Astfel, stabilirea unei metode eficiente de a facilita identificarea precoce și exactă a acestor pacienți reprezintă un imperativ stringent nerealizat în îngrijirea gutei.

Potrivit cercetării efectuate de N. Ali și coautorii săi, publicate în 2020, în grupul de pacienți cu hiperuricemie, toate componentele sindromului metabolic au fost semnificativ crescute, comparativ cu grupul de control fără hiperuricemie ( $p < 0.05$  pentru toate cazurile) (Figura 1.7) [94].



**Fig. 1.7. Prevalența sindromului metabolic și a componentelor sale în grupul hiperuricemic și non-hiperuricemic conform Ali N. și coaut., 2019 [94]**

*Notă:  $p < 0.05$  pentru toate cazurile în care prevalența sindromului metabolic și componenta sa sunt comparate între grupuri. Valorile  $p$  sunt obținute din testul Chi-pătrat.*

Prezența sindromului metabolic a fost observată în 22% din cazuri, dintre care 21.9% au fost bărbați și 22.1% – femei. Componentele sindromului metabolic la bărbați au fost mai mari decât la femei ( $p < 0.01$  pentru toate cazurile), cu excepția colesterolului HDL, al cărui nivel a fost scăzut. Prezența hiperuricemiei a fost detectată la 16.6% dintre bărbați (21.3%) și femei (8.3%) ( $p < 0.01$ ) (Figura 1.7) [94].

S-a demonstrat riguros că hiperuricemia este precursorul cauzal cheie în dezvoltarea gutei. Studiile asupra populației au demonstrat și au cuantificat o relație directă pozitivă (liniară spre exponențială) între nivelurile serice de uree și un risc viitor de gută, după cum s-a rezumat aici [16, 93].

În studiul *Framingham Heart* a existat o creștere similară marcată, dependentă de doză, atât a incidenței, cât și a riscului relativ de a dezvolta gută cu nivel de AU seric [94].

Un studiu din Italia realizat în baza de date *Health Search/Longitudinal Patient Primary Care* a constatat, de asemenea, o relație doză-răspuns între nivelurile de AU seric la nivelul de bază și guta incidentă [95]. Comparativ cu cei cu un nivel de AU seric  $< 6$  mg/dL, RȘ 1.75 (Î 95%, 1.44%-2.12%) cu urat seric 6-7 mg/dL, crescând la RȘ 6.20 (Î 95%, 5.32%-7.24%) și RȘ 15.31 (Î 95%, 12.51%-18.75%) la cei cu AU seric 7-9 mg/dL și, respectiv  $\geq 9$  mg/dL [26, 95].

În studiul *Kinmen* din Taiwan, 42 din 223 de bărbați cu hiperuricemie, dar fără antecedente de gută la momentul inițial, în 1991, au dezvoltat gută atunci când au fost reexaminați în 1996-1997, ceea ce corespunde unei incidențe cumulate de cinci ani de 18.8%. Incidența cumulată de 5 ani a fost de 10.8% la cei cu un nivel de AU seric de 7.0-7.9 mg/dL, 27.7% cu AU seric de 8.0-8.9 mg/dL și 61.1% cu AU seric  $\geq 9.0$  mg/dL [96].

Aceste studii, deopotrivă cu faptul că gestionarea eficientă a HU previne guta, oferă dovezi convingătoare că HU este o componentă ocazională necesară pentru dezvoltarea gutei [68, 98].

### **Noi riscuri și beneficii în hiperuricemie**

Există o recunoaștere din ce în ce mai mare în cadrul comunității gutei a unei relații potențial cauzale între HU și bolile cardiovasculare, iar numeroase studii populare mari au examinat această asociere [99]. În pofida diferențelor dintre populațiile de studiu și concluziile diferite, aproape toate studiile au confirmat că HU este un factor provocator independent pentru rezultatele cardiovasculare adverse [99, 100].

Un efect advers similar potențial al HU a fost examinat riguros în legătură cu BCR. Studiile relevă impactul concentrațiilor mari de nivel seric de AU asupra leziunilor renale, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de HTA secundară. O serie de studii mici de intervenție și studii mari pe populație la HU sau gută sugerează că tratamentul cu ULT poate reduce riscul acestor rezultate adverse. Studiile clinice pivotale vor fi necesare pentru a determina dacă

tratamentul cu ULT este justificat să scadă riscul de comorbiditate la persoanele hiperuricemice, fie cu, fie fără gută [99, 100].

În timp ce reumatologii și pacienții lor consideră un nivel ridicat de AU și atacurile acute pe care le aduc ca fiind nedorite, unii neurologi consideră că proprietățile antioxidante ale nivelului AU seric pot avea beneficii neuroprotectoare împotriva bolii Alzheimer și, eventual, a altor boli neurodegenerative. În fluxul sangvin – și probabil în interiorul sistemului nervos central – AU seric oferă cea mai mare contribuție extracelulară la antioxidare [30, 95, 102].

Apelând la informațiile obținute din rețeaua de îmbunătățire a sănătății, o bază de date electronice ale registrelor medicale reprezentative ale populației Regatului Unit, Lu et al. au studiat relația dintre gută/hiperuricemie și boala Alzheimer. În studiul lor de cohortă în funcție de vârstă, sex, corelat cu indicii de masă corporală și de intrare în timp, guta a fost asociată invers cu riscul de a dezvolta boala Alzheimer. Raporturile de risc univariate și multivariate pentru boala Alzheimer, diagnosticată la pacienții cu gută, au fost RȘ 0.71 (Î 95%, 0.62%-0.80%) și RȘ 0.76 (Î 95%, 0.66%-0.87%), respectiv [30, 102].

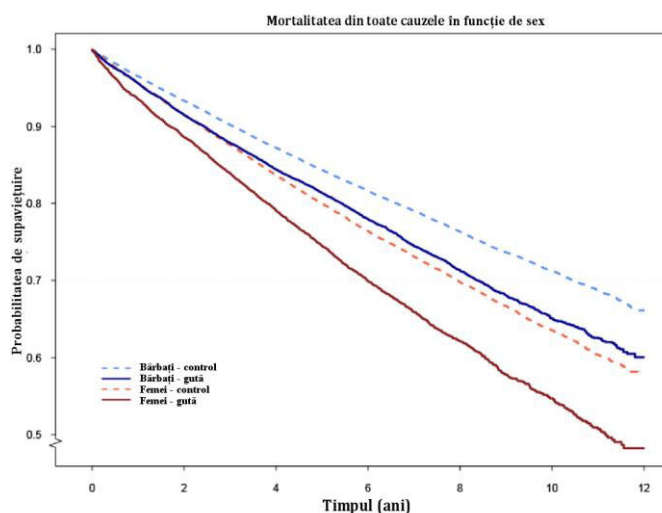
În mod similar, nivelurile de AU seric la pacienții cu scleroză multiplă sunt semnificativ mai mici decât cele ale controalelor sănătoase și puține, dacă au fost raportate cazuri de gută comorbidă și scleroză multiplă. Alte studii au identificat relații similare între gută și AU seric, bolile Parkinson și Huntington. Cu toate acestea, nu toate studiile au recunoscut acest posibil efect benefic. Relația neuroprotectoare a acidului uric și tulburările sistemului nervos central este un concept relativ nou, și în prezent nu există recomandări certe asupra unui nivel optim al AU seric, care ar putea stabili un echilibru adecvat între beneficiul neuroprotector și riscul de gută [30, 102, 103].

Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma faptul că nivelurile mai mari de AU seric oferă, de fapt, un beneficiu neurologic și pentru a reevalua ceea ce constituie un nivel de AU seric „sănătos” atât la pacienții cu gută, cât și la cei fără gută [102]. Important este, în prezent, că nu există date care să sugereze că scăderea uratului la pacienții cu HU crește probabilitatea de a dezvolta o boală neurodegenerativă sau de a agrava un astfel de proces, dacă este deja prezent [100, 102].

### **Relația hiperuricemiei și a gutei cu morbiditatea și mortalitatea**

Potrivit cercetărilor lui Dehlin și coautorii, publicate în 2022, ratele mortalității diferă semnificativ între pacienți și grupul de control, în raport cu bărbații și femeile. În perioada de urmărire de 5 ani, 5.817 (26.4%) decese au fost înregistrate în rândul cazurilor de gută. În primul rând, bolile cardiovasculare au reprezentat principala cauză de deces, cel mai adesea înregistrate la pacienții cu gută RȘ 1.56 (Î 95%, 1.50%-1.63%), comparativ cu grupul de control. Moartea

cauzată de boli renale, infecții, diabet, boli ale sistemului digestiv, boli pulmonare și alte afecțiuni a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu gută comparativ cu grupul de control (Figura 1.8) [107].



**Fig. 1.8. Riscul cumulativ de deces în general comparând cazurile și controalele stratificate în funcție de sex conform Dehlin M. și coaut., 2022 [107]**

Cercetările actuale s-au concentrat din ce în ce mai mult pe asocierea dintre HU și gută cu afecțiuni comorbide, incluzând sindromul metabolic, inclusiv, obezitatea, HTA și bolile cardiovasculare [105, 115].

Krishnan și coautorii, au demonstrat, că pacienții cu gută prezintă un risc semnificativ mai mare atât pentru infarctul miocardic, cât și pentru mortalitatea cardiovasculară, comparativ cu cei fără gută, risc care nu este observat la indivizii cu hiperuricemie asimptomatică [106].

Rezultate similare au fost raportate recent de Kuo și coautorii, într-un studiu longitudinal al pacienților din Taiwan. Într-un studiu retrospectiv intrigant al medicilor veterinari din SUA, terapia de reducere a uratului cu Alopurinol a fost asociată cu beneficii semnificative de supraviețuire RŞ 0.78 (ÎÎ 95%, 0.67%–0.91%) în rândul pacienților cu HU [107].

Studiile realizate de C.F. Kuo ar sugera că gută și inflamația secundară pot juca un rol cauzal mai direct în morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară decât creșterile uratului seric. Studiile care examinează legăturile dintre HU și gută cu morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea reprezintă pași esențiali în reducerea complicațiilor în rândul bolnavilor de gută [99, 106, 108]. Astfel, gută, în lumea științifică modernă, rămâne subiectul unui studiu de extremă importanță. Creșterea incidenței și prevalenței acestei boli în rândul grupurilor de vârstă înaintată predetermină studiarea unor modalități eficiente de prevenire și tratament și, de asemenea, demonstrează influența factorilor provocatori dobândiți – alcool, diuretice, Acid acetilsalicilic – asupra dezvoltării bolii [104, 108].

Deoarece un fundal comorbid este un semn frecvent de gută, gestionarea unui pacient cu gută devine o sarcină complexă, inclusiv pentru stabilizarea bolilor comorbide [169]. Iar planificarea costurilor pentru gestionarea pacienților cu gută ar trebui să se bazeze pe metodologia de determinare a costurilor, luând în considerare tulburările comorbide existente [108, 111].

### **Afectările articulare**

Guta apare numai atunci când serul este saturat cu urați, adică la o concentrație mai mare de 0.42 mmol/L. Acest lucru este valabil pentru valorile de referință normale pentru bărbați a multor laboratoare, intervalul normal fiind mai mic pentru femeile aflate în perioada premenopauză [3, 13].

Cercetătorii au observat o creștere a incidenței bolii la femeile în postmenopauză, cu asocierea gutei cu OA [178] și anume localizarea tofilor gutoși în regiunea nodulilor Heberden (cu leziuni inflamatorii ale articulațiilor interfalangiene distale ale mâinilor), ceea ce nivelează semnificativ diferențele de sex în incidența gutei la vârstnici [3, 110].

Cauzele posibile includ deteriorarea mecanică, o modificare a structurii proteoglicanilor țesuturilor articulare [117], formarea cristalelor de MUS pe suprafața cartilajului deteriorat, precum și o creștere a cristalizării uraților cu o modificare a gradientului acido-bazic datorită revărsării locale a fluidului articular în zona de deteriorare a țesutului articular [3, 111].

Diagnosticul gutei în baza de date a fost efectuat în conformitate cu criteriile de clasificare pentru gută conform ACR și EULAR 2015 (Anexa 5) [3, 111].

Apariția inflamației acute gutoase în articulațiile afectate de OA este indicată în lucrarea lui E. Roddy și a coautorilor: printre reprezentanții bazei de date a pacienților medicilor generaliști (n=4249), care au răspuns la întrebările chestionarului, au fost identificate 164 de cazuri de gută (vârsta medie de 63.4 ani), în timp ce a fost determinată o asociere fiabilă între localizarea inflamației acute gutoase și prezența leziunilor artrozice ale acestor articulații RȘ 7.94 (Î 95%, 6.27%-10.05%). Cercetările comune individuale au determinat o asociere semnificativă între acești parametri pentru articulația I MTF RȘ 2.06 (Î 95%, 1.28%-3.30%), gleznă RȘ 2.85 (Î 95%, 1.34%-6.03%), genunchi RȘ 3.07 (Î 95%, 1.05%-8.96%) și articulațiile interfalangiene distale ale mâinilor RȘ 12.67 (Î 95%, 1.46%-19.91%) [3, 15].

Conform studiilor recente, care au inclus 312 de pacienți cu gută împărțiți în două grupuri în funcție de vârstă: vârstnici și mai tineri de 65 de ani, evoluția gutei la vârstnici s-a distins printr-o primă perioadă interictală scurtă (de la trei la șase luni, comparativ cu grupul sub 65 de ani - de la 4 la 12 luni ( $p < 0.04$ )). A existat, de asemenea, un număr mai mare de articulații afectate atât pentru întreaga perioadă a bolii: 10 [de la 7 la 18] în primul grup și 6 [de la 4 la 10]

în grupul al doilea, cât și în momentul examinării – 2.5 [de la 1 la 5], 5 [de la 3 la 8], respectiv ( $p < 0.05$ ). La pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani, a fost determinată o incidență ridicată a cardiopatiei ischemice, DZ de tip 2, HTA, ICC, BCR. Autorii nu au luat în considerare vârsta pacienților la debutul gutei, deși în grupul celor mai mari de 65 de ani durata evoluției bolii a fost semnificativ mai îndelungată (de două ori): 12.7 [4.9; 19.1] ani în comparație cu grupul tânăr 5.7 [3.5; 9.9] ani ( $p < 0.000$ ) [3, 67].

### **Comorbiditatea în funcție de vârsta pacienților**

Bolile comorbide (dislipidemie, obezitate, rezistență la insulină (RI), DZ de tip 2, HTA, cardiopatie ischemică, ICC, BCR) sunt principalii factori care înrăutățesc calitatea vieții și, în unele cazuri, prognosticul pacienților care suferă de gută (Anexa 4) [3, 7, 30, 167].

Patologia comorbidă este o afecțiune care apare adesea la persoanele vârstnice. În prezent, conceptul de comorbiditate este definit drept prezența bolilor comorbide legate patogenetic care au un efect reciproc asupra evoluției, complicând gestionarea pacientului și agravându-i prognosticul [3, 112, 158].

Guta este o boală metabolică bazată pe hiperuricemie cronică (HU), care conduce la formarea microscopică și macroscopică de tofi [74]. Această patologie se manifestă prin artrită inflamatorie ca răspuns la cristalizarea monouratului de sodiu (MUS) în articulații și/sau în țesuturile moi înconjurătoare și poate manifesta, de asemenea, nefrolitiază [58]. În plus față de deteriorarea articulațiilor, guta este asociată cu o progresie mai rapidă a aterosclerozei și ca o consecință a unui risc sporit de a dezvolta boli cardiovasculare, îndeosebi la pacienții vârstnici și comorbizi [108, 113].

Conform datelor epidemiologice actuale, incidența gutei a crescut semnificativ, ceea ce se poate datora prevalenței ridicate a HU, ca urmare a schimbărilor în preferințele alimentare, stilul de viață, îngrijirea medicală [113, 114].

În numeroase studii moderne, a fost descrisă o prevalență ridicată printre pacienții vârstnici a SM – mai mult de 60%, crescând odată cu vârsta pacienților cu 10%-15%. Există noi date privind creșterea incidenței bolilor cardiovasculare (35%), a HTA (39%), a obezității (52%), a DZ de tip 2 (5%) la pacienții cu gută. Acest fapt a servit ca bază pentru clasificarea gutei în anul 2000 de către OMS ca o afecțiune patologică strâns legată de obezitate [114].

Unul dintre motivele pentru o astfel de prevalență ridicată a sindromului metabolic în rândul pacienților cu gută, este considerată legătura strânsă a tulburărilor metabolice individuale cu hiperuricemia. O serie de studii au probat efectul hiperuricemiei asupra formării aterosclerozei arterelor coronare și carotide și, ca urmare, o creștere a frecvenței infarctului miocardic acut, a accidentului vascular cerebral, a demenței vasculare [73]. Este cunoscut faptul



că acidul uric poate avea un efect stimulator direct asupra sistemului renină-angiotensină, inhibă sinteza vasculară a NO, stimulează proliferarea celulelor musculare netede în peretele vascular, poate provoca leziuni renale, conducând astfel la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, în plus, o creștere a nivelului de acid uric provoacă hipertrigliceridemie și este strâns asociată cu tulburări ale metabolismului carbohidraților [66]. Putem, astfel, considera guta și hiperuricemia ca factori de risc independenți pentru bolile cardiovasculare. În plus față de hiperuricemie, ca un predictor al prevalenței ridicate a patologiei cardiovasculare în rândul pacienților cu gută, contribuția inflamației la acest proces a fost recent studiată pe scară largă [117]. Printre markerii inflamației, cea mai mare atenție este acordată proteinei C reactive înalt sensibile. Pe lângă valoarea indubitabilă în diagnosticul complex al bolilor inflamatorii ale articulațiilor, acest marker a demonstrat cea mai ridicată sensibilitate la prezicerea riscului cardiovascular în comparație cu homocisteina și lipoproteinele [118]. O serie de studii au arătat o corelație pronunțată a proteinei C-reactive înalt sensibile cu indicii de masă corporală, circumferința taliei, parametrii spectrului lipidic [16, 105, 116].

Rezumând cele relatate anterior, putem menționa existența unui „cerc vicios” care conduce la o creștere a bolilor cardiovasculare la pacienții cu gută și sindrom metabolic, ce pare foarte relevant, având în vedere prevalența ridicată a acestor boli printre cauzele morții [78]. Modele de evaluare a riscului imediat de deces din cauza BCV și de morbiditate primară au fost dezvoltate pentru o lungă perioadă de timp, însă, posibilitatea de a aplica aceste scale pentru pacienții cu gută nu a fost studiată [113].

Relația dintre HU și HTA a fost supusă unei cercetări exhaustive: o meta-analiză a 11 studii a arătat o creștere semnificativă a riscului de a dezvolta HTA în rândul pacienților cu HU RȘ 1.41 (ÎÎ 95%, 1.23%-1.58%) după ajustarea pentru factorii de risc tradiționali (vârstă, IMC, fumat și alcool). Mai multe studii au relatat o creștere cu RȘ 1.13 în riscul relativ de HTA (ÎÎ 95%, 1.06%-1.20%) pentru fiecare creștere mg/dL în HU [3, 107, 112].

O meta-analiză a 25 de studii efectuate între 1972-2013, care au implicat un total de 97824 de pacienți, a prezentat, de asemenea, o intensificare a riscului relativ de HTA RȘ 1.15 (ÎÎ 95%, 1.06%-1.20%) pentru fiecare creștere mg/dL în HU [3, 30].

Y. Mok și coautorii, într-un studiu prospectiv de cohortă de 10.2 ani care a implicat 14939 de coreeni cu vârste cuprinse între 20 și 84 de ani cu o RFG definită inițial, au sugerat că, probabil, o parte din asocierea nivelurilor ridicate de AU cu riscul BCV se poate datora prezenței BCR: modelul multivariat de riscuri proporționale, luând în considerare vârsta, stilul de viață și alți factorii provocatori, a arătat un risc sporit de a dezvolta BCR pentru bărbați RȘ 2.1 (ÎÎ 95%, 1.6%-2.9%) și femei RȘ 1.3 (ÎÎ 95%, 1.0%-1.8%) în cuartile mai mari de nivelul AU în

comparație cu participanții din cele mai mici quartile. Riscul relativ de scădere a funcției renale a crescut, de asemenea, proporțional cu creșterea nivelului AU în comparație cu grupul cu cea mai mică scădere a RFG [81].

Y. Zhu și coautorii, studiind baza de date National Health and Nutrition Examination Survey, au demonstrat că dintre 8.3 milioane de pacienți cu gută, 71% au stadiul II și peste al BCR, 20% au stadiul III al BCR. Riscul de BCR în gută este de RȘ 2.32 (ÎÎ 95%, 1.65%-3.26%) [17, 119].

În urma unui studiu efectuat pe 123.224 de persoane cu vârsta de 65 de ani și peste, s-a dovedit că în grupul celor cu statut multimorbid (3 sau mai multe boli cronice din 46 detectabile), combinația de HTA, tulburări ale metabolismului lipidic și tulburări ale metabolismului purinic a fost a 4-a cea mai frecventă „triadă comorbidă” la bărbați (9.7%) și a 21-a cea mai frecventă în rândul femeilor (5.9%). În 7 dintre cele mai frecvente 16 „triade multimorbide” au apărut guta și metabolismul afectat de purine și pirimidine [3, 30].

P. Richette și coautorii, într-un studiu multicentric transversal care a implicat 2763 de pacienți cu gută, au identificat 5 subgrupuri de pacienți, unite printr-o comunitate a factorilor predictorii și a caracteristicilor patogenezei acestei boli. Doar 12% au fost pacienții care nu au avut sau au avut un fond comorbid scăzut [165].

La 39111 de pacienți cu gută, șansele de a dezvolta un fond comorbid în gută s-au corelat cu valoarea indicelui de comorbiditate Charlson [225], în valoare de RȘ 1.39 (ÎÎ 95%, 1.34%-1.45%) cu valoarea sa de 1-2, RȘ 1.89 (ÎÎ 95%, 1.76%-2.035), cu o valoare de 3-4 RȘ 2.51 (ÎÎ 95%, 2.19%-2.86%), cu un indice de comorbiditate de  $\geq 5$ . Coeficientul de risc pentru prezența indicelui de comorbiditate Charlson  $\geq 1$  în gută a fost de RȘ 1.41 (ÎÎ 95%, 1.34%-1.48%). Timpul mediu de dezvoltare a primei boli comorbide în gută a fost de 43 de luni după debutul gutei și 111 luni în grupul de control. În grupul celor care au primit un tratament adecvat al gutei timp de 3 ani (53 de pacienți) nu a existat o creștere semnificativă a incidenței bolilor comorbide, pe când în grupul care nu a primit o terapie adecvată la 147 de pacienți a fost urmărită o creștere de peste două ori a frecvenței HTA (de la 22% până la 48%), ( $p < 0.001$ ), o creștere cu trei rate a DZ de tip 2 (de la 6% până la 18%), ( $p < 0.001$ ), precum și o creștere semnificativă a bolilor cardiovasculare (de la 5% până la 12%), ( $p = 0.004$ ) și a nefrolitiazii (de la 3% până la 11%), ( $p = 0.001$ ). Și acest lucru se întâmplă în pofida vârstei mai mari a participanților la primul grup ( $54 \pm 13$  ani și  $44 \pm 12$  ani), ( $p = 0.001$ ) și a unei frecvențe inițiale mari de HTA [3, 16, 88].

O serie de studii demonstrează, de asemenea, un prognostic nefast pentru bolnavii de gută: un studiu prospectiv de 12 ani a determinat asocierea dintre un istoric gutos și riscul de deces la 51297 de bărbați: în comparație cu non-guta și bolile cardiovasculare la începutul studiului,

riscul relativ pentru mortalitatea totală de gută a fost de RŞ 1.28 (ÎÎ 95%, 1.15%-1.41%), pentru mortalitatea de la BCV RŞ 1.38 (ÎÎ 95%, 1.15%-1.66%) și RŞ 1.55 (ÎÎ 95%, 1.24%-1.93%) pentru cardiopatie ischemică fatală. Riscul relativ de a dezvolta IMA nonfatal a fost, de asemenea, mai mare la cei cu gută decât la cei fără RŞ 1.59 (ÎÎ 95%, 1.04%-2.41%) [3, 60, 105].

Guta este un factor provocator independent pentru decesul cauzat de ICC și BCR, care a fost prezentat într-un studiu prospectiv ce a implicat 52322 de chinezi din Singapore. După 8 ani de observări, 6660 de persoane au murit pe parcursul participării în studiu. 2117 (4.1%) au dezvoltat gută în timpul monitorizării și au avut un risc mai mare de deces RŞ 1.18 (ÎÎ 95%, 1.06%-1.32%), deces de cardiopatie ischemică RŞ 1.38 (ÎÎ 95%, 1.10%-1.73%) și BCR RŞ 5.81 (ÎÎ 95%, 3.61%-9.37%) [3, 81].

Rezistența la insulină conduce la o creștere a nivelului acesteia din sânge, care la rândul său intensifică reabsorbția sodiului în rinichi și, ca urmare, la o creștere a tensiunii arteriale. Stresul oxidativ este, de asemenea, inclus în patogeneza hipertensiunii arteriale în bolile renale. Acidul uric crește nivelul radicalilor oxidativi și al angiotensinei II în celulele endoteliale umane [121].

Nefrolitiaza a fost determinată anamnestic și, în toate cazurile, a fost confirmată prin datele USG [122]. Farmacistul suedez C. Scheele a identificat pentru prima dată ceea ce numim acum „acid uric” ca fiind componenta acidă primară a pietrelor vezicii urinare în 1776. Nefrolitiază și în special pietrele vezicii urinare, analizate în acest material, au cauzat dureri enorme și mizerie de-a lungul istoriei, dat fiind faptul că singura terapie, până în timpurile moderne, a fost periculoasă, constând în chirurgie cu risc ridicat, cu rate substanțiale de mortalitate [125].

Nefrolitiaza este o problemă frecventă de sănătate în țările dezvoltate, cu o valoare estimată la nivel mondial de 2%-5% printre persoanele afectate cel puțin odată în viață. În Statele Unite ale Americii, riscul vital cauzat de pietre urinare la bărbați este de 10.6%, iar pentru femei de 7.6%. Majoritatea pacienților netratați suferă de dureri abdominale periodice, infecții ale tractului urinar și pierderea funcției renale, toate soldându-se cu boala cronică renală [124]. Numeroase condiții cresc susceptibilitatea la nefrolitiază, care include tulburări genetice, factori alimentari și de mediu [125]. Pe lângă nefrolitiază, nivelurile crescute de AU seric sunt, de asemenea, un factor provocator pentru gută, precum și pentru bolile cardiovasculare, diabet zaharat și BCR [126].

Calculii AU reprezintă 10%-15% din toate pietrele tractului urinar cu majoritatea covârșitoare, 79%, fiind prezenți la bărbați, cel mai frecvent în grupul de vârstă 60-65 de ani. Obezitatea, hiperglicemia, SM și HTA sunt frecvent asociate cu calculii AU în țările occidentale [125].

Numărul cazurilor de calculi AU a crescut considerabil la pacienții care suferă de SM [127]. Calculii cu AU sunt frecvent observați la pacienții cu hiperuricozurie, dar, în general, aciduria este cea mai frecventă etiologie de bază. Cauza aciduriei se crede că se datorează cauzelor dependente de dietă, precum și celor independente de dietă, cum ar fi SM, care tinde să producă o încărcătură netă de acid. Un alt factor de bază este reducerea sintezei de amoniac hepatic. Acest lucru determină o creștere a excreției AU net, din cauza nivelului de amoniac și a excesului de AU [86, 125].

Acidul uric este mult mai puțin solubil la un pH urinar scăzut (5.5 sau mai puțin), în timp ce solubilitatea crește foarte mult la un pH urinar mai mare (în special la un pH de 6,5 sau mai mult). Variațiile diurne, de asemenea, determină apariția celei mai mici producții de urină și a celui mai mic pH urinar dimineața devreme, când probabilitatea formării cristalelor de acid uric este mare [128].

Hiperuricosuria crește riscul formării pietrei de oxalat de calciu, în timp ce diminuarea hiperuricosuriei cu Alopurinol și agenți similari a demonstrat un beneficiu semnificativ în reducerea nefrolitiazii recurente de oxalat de calciu. Există mai multe mecanisme fiziologice propuse în acest scop [128, 129]:

1. Cristaluria acidului uric reduce inhibitorii cristalizării și acționează un nidus pentru nucleația eterogenă a oxalatului de calciu;
2. Acidul uric dizolvat într-o soluție poate promova cristalizarea precipitațiilor care crește formarea cristalului de oxalat de calciu, conducând la calculi.

Calculii cu acid uric reprezintă aproximativ 10% din toate pietrele urinare atestate în SUA și 5%-40% din toate cazurile de piatră la nivel global. Povara economică anuală asociată cu nefrolitiază acidului uric a crescut de la 1.3 miliarde de dolari în anul 1994 la 2 miliarde de dolari în anul 2000, în pofida progreselor în tratamentul și îngrijirea pacienților [130].

Insulina este cel mai important hormon biologic care reglează metabolismul energetic, inclusiv carbohidrații, lipidele și proteinele. Insulina promovează absorbția glucozei din sânge în ficat și celulele musculare scheletice. Rezistența la insulină este definită ca o stare metabolică în care sensibilitatea la insulină este anormal de scăzută la concentrații fiziologice de insulină, conducând în cele din urmă la hiperinsulinemie [131]. Rezistența la insulină a fost considerată un factor determinant puternic pentru dezvoltarea unor componente ale SM, inclusiv dislipidemie, diabet zaharat și HTA [30, 132].

În pofida studiilor intensive, nu a fost clarificată o relație cauzală între AU și rezistența la insulină. Este relativ bine stabilit că există o incidență mai mare a SM și a rezistenței la insulină la pacienții cu gută în comparație cu cei din populația generală. Într-un studiu clinic anterior, s-

a observat că scăderea clearance-ului AU urinar este invers proporțională cu creșterea rezistenței la insulină, inducând, în cele din urmă, o creștere a nivelului de AU seric. S-a demonstrat că hiperinsulinemia euglicemică prin infuzie exogenă de insulină scade excreția urinară a acidului uric, a sodiului și a potasiului atât la subiecții normali, cât și la cei hipertensivi. În plus, s-a descoperit că proteina URAT1 transportoare de reabsorbție a uratului a fost implicată în hiperuricemia asociată obezității/sindromului metabolic folosind două modele de șoareci obezi. Pe baza acestor date disponibile, rezistența la insulină poate fi atribuită perturbării reglementării uraților, cum ar fi HU [30, 101].

În schimb, într-o analiză a participanților nediabetici din studiul riscului de ateroscleroză în comunități (n=9.020), urmat din 1987 până în 1998, HU a fost asociată cu o creștere a riscului de dezvoltare viitoare a hiperinsulinemiei. În mod similar, studiul de intervenție cu factor provocator multiplu pentru a determina relația dintre gută și riscul de incidență DZ de tip 2 a sugerat că bărbații cu gută sunt mai predispuși la diabet zaharat de tip 2. Un efect de scădere a acidului uric de către Alopurinolul inhibitor al xantinei oxidază a îmbunătățit inflamația de grad scăzut (adică infiltrarea macrofagelor) și a redus rezistența la insulină într-un model murin obez cu SM [132].

Potrivit unui eșantion din Studiul Național de Examinare a Sănătății și Nutriției (NHANES) pentru 2007-2008, 26% dintre pacienții cu gută au avut diabet zaharat de tip 2 [132]. Într-un studiu transversal multicentric de 2763 de pacienți cu gută, 25% dintre aceștia aveau diabet zaharat de tip 2 [132]. Concentrațiile serice crescute de AU au fost asociate cu un risc mai mare de DZ în studiile observaționale. O meta-analiză a arătat că riscul de a dezvolta DZ a crescut cu 6-17% pentru fiecare creștere a concentrațiilor AU cu 59.48  $\mu\text{mol/L}$  (1  $\text{mg/dL}$ ) [132]. Mai multe ipoteze au fost propuse pentru a explica relația dintre gută și diabetul de tip 2, dar nu există încă un consens cu privire la această problemă [132].

Se știe că gluconeogeneza hepatică crescută este o caracteristică distinctă a rezistenței la insulină și a DZ de tip 2. Au fost sugerate unele ipoteze privind metabolismul gluconeogenezei induse de AU. De exemplu, s-a demonstrat că AU a condus la gluconeogeneză hepatică îmbunătățită prin inhibarea adenosin monofosfat kinazei, care reglează enzimele de limitare a ratei fosfoenolpiruve carboxikinază și glucoză-6-fosfatază implicate în gluconeogeneză în ficat. Această constatare sugerează că terapia de scădere a uraților ar putea reduce gluconeogeneza în starea clinică a gutei cu SM [132].

### ***1.3. Calitatea asistenței medicale și analiza clinico-economică în determinarea costurilor tratamentului pentru pacienții vârstnici cu gută***

În tratamentul gutei, sunt necesare două condiții pentru a obține un rezultat pozitiv: competența medicului care să prescrie un tratament corect și să monitorizeze ulterior simptomele bolii și respectarea tuturor recomandărilor de către însuși pacientul. Cu regret, actualmente, nu toți medicii de familie sunt familiarizați cu recomandările EULAR și ACR privind managementul pacientului cu gută, aceasta fiind cauza eșecurilor și complicațiilor parvenite pe parcursul tratamentului [133, 134].

Potrivit lui E. Pascual, guta nu este considerată o patologie gravă de către unii reumatologi, medici generaliști și medici de familie. Diagnosticul bolii, în majoritatea cazurilor, se bazează exclusiv pe date clinice și nu pe detectarea cristalelor AU în lichidul sinovial, ceea ce reduce semnificativ fiabilitatea acesteia [135].

În studiul elaborat de E. Roddy și coautorii, concluzia cu privire la lipsa unui management optim al pacienților cu gută s-a bazat pe analiza prescripțiilor a 673 de pacienți cu gută, care au solicitat asistență medicală primară de la medicii de familie: terapia adecvată a fost prescrisă doar la 23% dintre pacienți, dintre care 9% în timpul unui atac gutos, nivelurile lipidelor fiind determinate doar la 5%, glicemia – la 6%, funcția renală – la 21% [24, 136].

În ultimele decenii, a existat un interes din ce în ce mai mare pentru evaluarea comparativă economică a tehnologiilor medicale în domeniul bolilor, impactul bolilor asupra bugetului sistemului de sănătate, inclusiv guta [7, 139].

Povara economică a gutei este dificil de supraestimat: în rândul populației active din SUA, persoanele care suferă de gută au o medie de cinci zile de handicap pe an, comparativ cu persoanele care nu suferă de gută. Costul anual suplimentar al îngrijirii unui pacient cu gută depășește cu 3.000 USD costul în cazul pacienților care nu suferă de gută, ceea ce pune guta la egalitate cu cele mai împovărătoare boli din punct de vedere economic, cum ar fi migrena și boala Parkinson [137, 138, 141, 151].

În 2008, E.Q. Wu și coautorii au analizat baza de date a Serviciilor Integrate de Informații medicale (IHCIS) pentru perioada 1999-2005 și au selectat 11935 de pacienți cu gută de peste 65 de ani. Costul pentru sistemul de sănătate asociat cu guta pentru un an a fost de 876 de dolari per pacient, iar costul total a fost de 14734 de dolari, semnificativ mai mare decât costurile pentru non-gută (\$ 9.210) [149].

Forța de muncă din SUA era formată din 155 de milioane de persoane în iulie 2012. Dacă guta este prezentă la 2% dintre lucrători (3.1 milioane de persoane) și fiecare dintre acestia

lipsește 5 zile anual ca urmare a bolii, pierderea anuală a salariilor/productivității se ridică la 833 USD per lucrător (pe baza datelor din 2010) sau o pierdere agregată de 2.6 miliarde USD [144].

Într-un studiu retrospectiv de cinci ani, care a implicat 4071 de pacienți (vârsta medie  $77 \pm 7.3$  ani) cu gută și 16281 de pacienți fără gută (vârsta medie  $76 \pm 7.1$  ani), s-a demonstrat că numărul de vizite în ambulatoriu pe an la vârstnicii cu gută este semnificativ mai mare (28.1) decât la persoanele care nu suferă de gută (20.6), ( $p < 0.0001$ ). În primul an de la diagnosticare, pacienții cu gută au fost semnificativ mai des spitalizați ( $p < 0.001$ ). Costurile de îngrijire a sănătății pentru pacienții cu gută au fost mai mari și au reprezentat în principal tratamentul în staționar (64.4%) [140].

J.J. Saseen și coautorii, în anul 2012, au demonstrat că utilizarea serviciilor de sănătate (îngrijire în ambulatoriu și spitalizare), precum și costul anual al tratării gutei este semnificativ mai mare la pacienții cu exacerbări frecvente (mai mult de 3 ori pe an - \$ 889) decât cu rare - \$ 210 ( $p < 0.0001$ ). Prezența patologiei comorbide a crescut semnificativ costul tratării gutei cu exacerbări frecvente (\$ 886 și \$ 513, respectiv,  $p = 0.03$ ) [141].

Ultimul deceniu a cunoscut progrese metodologice considerabile în analiza costurilor și studiul economic al dependenței de tratament medicamentos. Mai multe metode solide și dovedite au fost dezvoltate și utilizate pentru a ajuta la structurarea și standardizarea estimărilor serviciilor de tratare, a polipragmaziei și a costurilor acestora. Acestea au inclus:

- Metoda de micro-costing pentru servicii de tratament (Anderson și coautorii, 1998), abuzul de medicamente: Tratamentul Cost Analysis Program, un centru pentru tratamentul abuzului de substanțe (CSAT);
- Sistemul uniform de contabilitate și raportare a costurilor (USACR; Capital Consulting, 1998) pentru programe de tratare a abuzului de substanțe și un instrument de cost însoțitor;
- Șablonul de alocare și analiză a costurilor de tratare a abuzului de substanțe (SAT CAAT; Harwood și McCliggott, 1998, octombrie);
- Analiza costurilor, a procedurilor, a proceselor și a rezultatelor (CPPOA; Yates, 1996, 1999);
- Alcohol Drug Services Study (ADSS) Cost Data Audit Instrument (CDAI; Beaton-Blaakman și coaut., 2007; Horgan și coaut., 2001; Shepard și coaut., 2000);
- Programul de analiză a costurilor serviciilor de abuz de substanțe (SASCAP; Zarkin și coaut., 2004) [142, 143].

Fiecare a fost aplicat cu succes în studii de cercetare pentru a oferi estimări fiabile ale costurilor de tratament. Cu toate acestea, datele privind costurile pot servi unui rol dublu, răspunzând la întrebări ample de cercetare și politică, pe de o parte, și la întrebări de gestionare a programelor, pe de altă parte (Cartwright, 2008).

În prezent, aplicațiile de cercetare sunt mai bine dezvoltate decât aplicațiile de management. Într-adevăr, cu excepția metodologiei cost-procedure-process-outcome analysis (CPPOA; Yates, 1996, 1999), abordările existente în ceea ce privește colectarea datelor privind costurile au fost concepute pentru a fi utilizate de personalul de proiect instruit în scopul acumulării de informații pentru studii de cercetare. CPPOA este distinct prin faptul că a fost conceput pentru a fi utilizat de diferite persoane. În consecință, multe dintre aceste evoluții în arena economică nu au fost ușor accesibile practicienilor pentru utilizarea lor directă [97, 142, 144].

Cartwright revizuieste mai multe metode de calcul al costurilor, discutând punctele lor forte, punctele slabe și aplicațiile. Conform analizei sale, abordarea ADSS se bazează pe un instrument scurt (făcând povara asupra respondenților mai mică), dar încă utilizează concepte economice, cum ar fi costurile timpului de voluntariat. Aceste caracteristici conferă atractivitate abordării menționate pentru a fi utilizată în eforturile de colectare a datelor la scară largă. De asemenea, îi oferă potențialul de a servi o funcție de gestionare a programului, precum și colectarea datelor de cercetare. În Alcohol Drug Services Study (ADSS), un accent aparte este plasat pe colectarea costurilor forței de muncă. Timpul și salariile personalului, inclusiv valoarea timpului de voluntariat, au fost capturate pentru o serie de categorii de personal. Cheltuielile pentru forța de muncă constituie cea mai mare parte a costurilor pentru multe programe, justificând măsurători detaliate în acest domeniu [7, 142, 145].

Totodată, alți contribuitori la costuri merită a fi luați în considerare. De exemplu, atunci când programele sunt operate simultan de mai multe organizații, cheltuielile administrative (sau cheltuielile indirecte) transferate programului pot fi substanțiale (Zarkin și coaut., 2004). Ignorarea acestor costuri ar putea conduce la subevaluarea programelor de resurse pe care le utilizează. De asemenea, costurile fără personal, inclusiv clădirile și echipamentele, pot varia de la un program la altul. Captarea cheltuielilor mari de capital poate fi deosebit de dificilă din cauza necesității de a lua în considerare costurile pe durata de viață utilă a produsului (Drummond și coaut., 2005). Instrumentul de analiză a costurilor de tratament (TCAT), punctul central al acestei lucrări, include evaluarea explicită a domeniilor date. Acestea sunt structurate astfel încât să ofere un cadru și o anumită asistență utilizatorilor care ar putea fi mai puțin familiarizați cu conceptele relevante de calcul al costurilor [142].



#### ***1.4. Sinteza capitolului***

În pofida introducerii de noi tactici de tratament medicamentos și a modalităților de diagnosticare, gestionarea practică a gutei rămâne suboptimă, îndeosebi la pacienții vârstnici și cu diverse comorbidități. Pe fundalul bolii cronice renale, uneori este dificil de ales o doză adecvată de terapie de reducere a uraților, care nu conduce la scăderea acidului uric în sânge. În consecință, boala progresează, în special la vârstnici. Respectarea terapiei de scădere a uraților rămâne insuficientă, doar circa 50% dintre pacienți primind în continuare terapie ajustată după primul an de tratament, iar studiile au demonstrat, de asemenea, că aproximativ o treime dintre pacienții cu gută acută sunt tratați necorespunzător cu un agent hipouricemic, date fiind valabile printre pacienții din Republica Moldova. Prin urmare, există o necesitate urgentă de a educa pacienții, precum și medicii de familie, pentru a îmbunătăți rezultatul unui management adecvat al bolii și controlul efectiv al comorbidităților.

Există, de asemenea, o serie de alte lacune pe care le-am abordat în studiul nostru. Astfel, se recomandă ca terapia de scădere a uraților să fie continuată fără întreruperi, dar nu se știe cu certitudine dacă acest lucru este esențial. Rezultatele unui studiu observațional, descriptiv, transversal recent sugerează că, după o perioadă de control cu tratament intensiv (care vizează uratul seric țintă  $<303 \mu\text{mol/L}$ ), ar putea fi fezabilă retragerea tratamentului pentru o perioadă sau cel puțin acest control poate fi mai puțin rigid pe termen lung. Un număr important de pacienți, la care terapia de scădere a uraților a fost retrasă după  $\geq 5$  ani, nu au manifestat simptomatologia gutei pe o perioadă medie de 49 de luni și cu un control evolutiv optimal al comorbidităților. De asemenea, nu se știe care este limita inferioară de siguranță a uratului seric pentru pacienții vârstnici și mai ales pentru cei cu manifestări secundare gutei sau cu comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială, sindromul metabolic, boala cronică renală etc. Însă, deoarece uratul este un antioxidant și neuroprotector, există îngrijorarea că nivelurile foarte scăzute de acid uric ar putea crește riscul de boli neurodegenerative, cum ar fi boala Parkinson, demența Alzheimer și scleroza multiplă. Așadar, sunt necesare studii suplimentare pentru clarificarea acestor aspecte.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristicile generale ale studiului

Studiul a fost realizat în conformitate cu programul științific de postdoctorat la Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Acest studiu a fost realizat cu suportul financiar al Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare, în cadrul „Programelor de Postdoctorat”, proiectului „Comorbidități în gută: studiul polimorfismului clinic, diagnosticului, strategiilor de tratament și prognostic” cu cifrul nr. 22.00208.807.02/PDI-II.

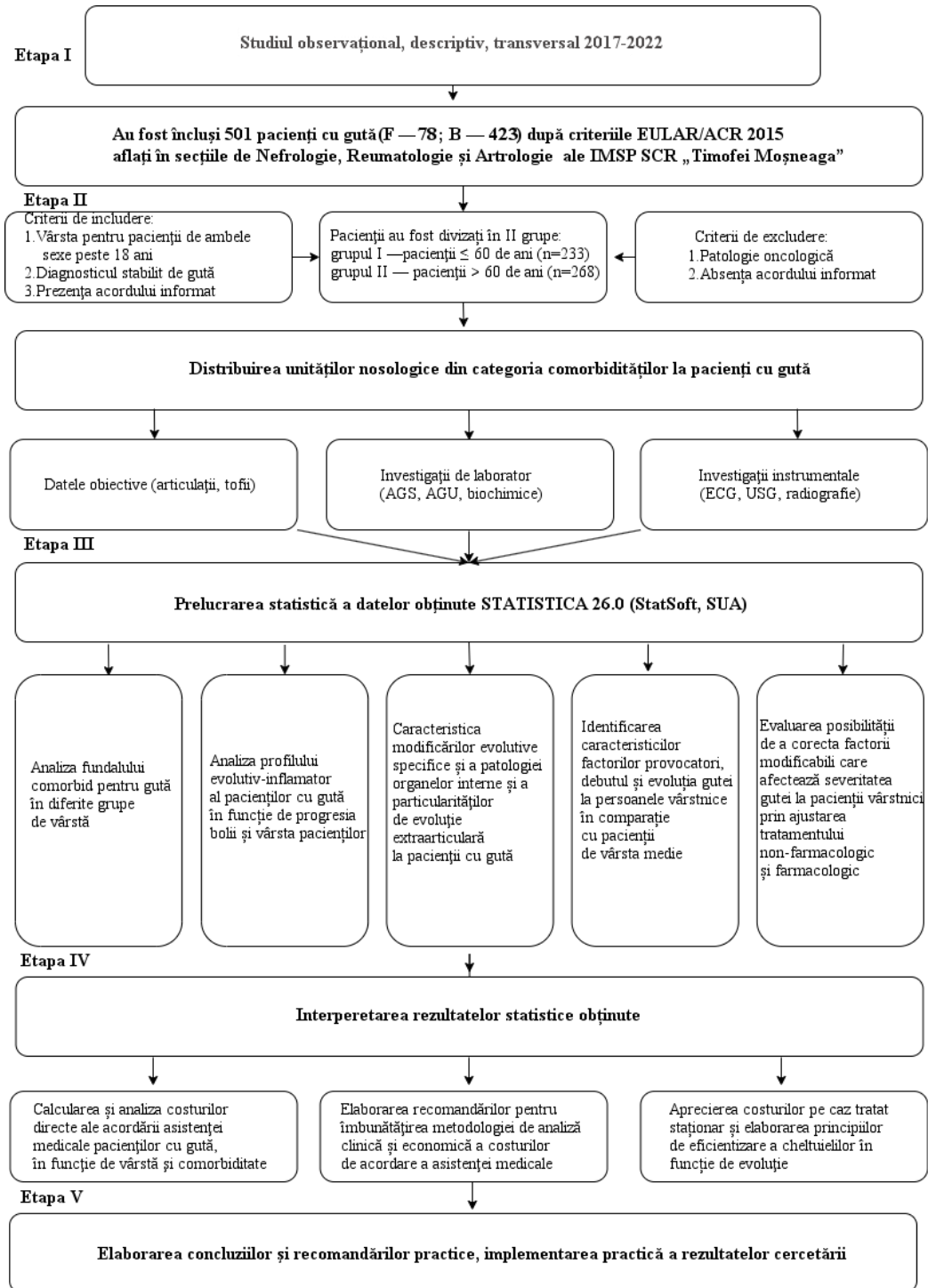


Fig. 2.1. Designul studiului

Pentru a realiza scopul și obiectivele propuse, în cadrul cercetării actuale au fost examinați pacienții cu gută conform criteriilor de diagnostic după EULAR/ACR 2015, internați consecutiv în perioada 2017-2022, în secțiile de Reumatologie, Artrologie și Nefrologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga”. Studiul a fost realizat în cinci etape (Figura 2.1).

**Etapa I. Descrierea și planificarea proiectului de cercetare cu definirea scopului, a obiectivelor de cercetare științifică și a ipotezei de cercetare.**

La această etapă, a avut loc studierea literaturii științifice din domeniu cu identificarea aspectelor neelucidate, reliefaarea problemei de cercetare și formularea planului de lucru, stabilirea obiectivelor cercetării, identificarea fenomenelor și a proceselor supuse observației și analizei, formularea ipotezei de cercetare. Au urmat selectarea metodelor de cercetare și elaborarea designului cercetării, planificarea și organizarea cercetării, desfășurarea activităților de pregătire pentru colectarea materialului primar (selectarea și studierea bazelor de date statistice, identificarea și elaborarea chestionarelor, aprobarea protocolului de cercetare în cadrul Comitetului de etică în cercetare al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul-verbal nr.13 din 20.09.2019). La această etapă a fost posibilă identificarea aspectelor de colectare a datelor pentru studiul nostru. Dacă, inițial, acest studiu urma să dețină un caracter prospectiv, atunci, din cauza pandemiei COVID-19 (SARS-CoV-2), care a invadat și țara noastră (din 11.03.2020, dar nu a fost clar când va fi finalizată, după prognoza OMS a fost prognozată până în 2024, anume în perioada desfășurării cercetării programate), accesul activ de către pacient a fost interzis, au fost minimalizate contactele și deplasările pacienților de la domiciliu în spital – studiul a fost schimbat pe unul majoritar observațional, descriptiv, transversal și a fost mărit numărul de pacienți de la 300 până la 501, ceea ce nu s-a reflectat asupra rezultatelor finale.

**Etapa II. Colectarea materialului primar și prelucrarea statistică a datelor.**

Toți pacienții cu gută (diagnosticul a fost stabilit după criteriile EULAR/ACR 2015) aflați în secțiile de Nefrologie, Reumatologie și Artrologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada 2017-2022 au fost analizați după comorbidități stabilite.

Conform criteriilor de includere și excludere, în studiul observațional, descriptiv, transversal au intrat 501 pacienți (femei – 78 de pacienți, bărbați – 423 pacienți). Pacienții au fost divizați în II grupuri: grupul I – pacienții <60 de ani (n=233), grupul II – pacienții ≥60 de ani (n=268).

Colectarea datelor a fost îndeplinită cu ajutorul sistemului informațional intern al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” – „HIPOCRATE” (Protocol: Hyper Text Transfer Protocol with Privacy).

*Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:*

1. vârsta pentru pacienții de ambele sexe peste 18 ani;

2. diagnosticul stabilit de gută conform criteriilor EULAR/ACR 2015;
3. prezența acordului informat.

*Criteriile pentru excluderea pacienților în studiu au fost:*

1. patologie oncologică;
2. lipsa acordului informat.

Patologia comorbidă a fost diagnosticată în conformitate cu Protocoalele Clinice Naționale (Tabelul 2.1) (<https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde>) [231-239].

**Tabelul 2.1. Protocoalele clinice naționale de acordare a serviciilor medicale pentru pacienții cu gută și maladii comorbide**

<b>Nosologie</b>	<b>Tratamentul acordat</b>
<b>Gută (PCN-84), M10</b>	Aprobat la ședința Consiliului de experți al MS RM din 30.03.2017, proces-verbal nr.1. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.22 din 11.01.2018 „Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Guta la adult”
<b>Hipertensiune arterială (PCN-1), I10</b>	Aprobat la ședința Consiliului de experți din 2019, proces-verbal nr.4 din 18.12.2019. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.200 din 28.02.2020 „Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Hipertensiunea arterială la adult”
<b>Cardiopatie ischemică (PCN-74), I20</b>	Aprobat la ședința Consiliului de experți al MS RM din 30.03.2017, proces-verbal nr.1. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.456 din 09.06.2017 „Cu privire la elaborarea Protocolului Clinic Național „Angina pectorală stabilă”
<b>Insuficiență cardiacă cronică (PCN- 82), I50</b>	Aprobat la ședința Consiliului de experți al MS RM din 30.03.2017, proces-verbal nr.1. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.496 din 22.06.2017 „Cu privire la elaborarea Protocolului Clinic Național „Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult”
<b>Nefrolitiază (PCN-88), N20-N23</b>	Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 03.07.2020, proces-verbal nr. 2. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.845 din 19.09.2020 „Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Nefrolitiază la adult”
<b>Boală cronică renală (PCN-21), N18, I12.0</b>	Aprobat prin ședința Consiliului de experți al MS RM din 29.09.2016, proces-verbal nr.3. Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății al Republicii Moldova nr.204 din 14.03.2017 „Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Insuficiența renală cronică la adult”
<b>Diabet zaharat de tip 2 (PCN-33), E11, E13.9, E14.9</b>	Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 24.01.2019, proces-verbal nr.1. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.528 din 24.04.2019 „Cu privire la completarea ordinului MS nr.620 din 24.07 2017 cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Diabetul zaharat necomplicat”
<b>Pielonefrită cronică la adulți (PCN - 89)</b>	Aprobat prin ședința Consiliului de experți al MS RM din 29.09.2016, proces-verbal nr.3. Aprobat prin Ordinul Ministerul Sănătății al Republicii Moldova nr.205 din 14.03.2017 „Cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național „Pielonefrita cronică la adult”
<b>Osteoartroză (PCN 86)</b>	Aprobat prin ședința Consiliului de experți al MS RM din 22.11.2017, proces-verbal nr.4. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.384 din 07.03.2018 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Osteoartroza”
<b>Atrtită psoriazică la adult (PCN - 295)</b>	Aprobat prin ședința Consiliului de experți al MS RM din 30.03.2017, proces-verbal nr.1. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.19 din 11.01.2018 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Artrita psoriazică la adult”

A fost elaborată o fișă (grilă de evaluare) unificată specială pentru colectarea datelor (Anexa 10).

La analizarea documentației medicale au fost înregistrate date din anamneză (folosirea alcoolului, caracteristicile dietetice, medicamentele (diuretice și Acidul acetilsalicilic), tratamentul medicamentos al gutei, numărul de atacuri gutoase anamnestice, numărul de articulații afectate în timpul bolii, prezența tofilor, boli comorbide asociate cu gută (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă cronică, boală cronică renală, diabet zaharat de tip 2), indicatori antropometrici (înălțime, greutate corporală), s-a notat prezența și caracteristicile artritei.

### **Etapa III. Prelucrarea statistică a datelor obținute STATISTICA 26.0 (StatSoft, SUA).**

Datele colectate au fost prelucrate prin intermediul programelor IBM SPSS Statistics 26 și Rstudio. Pentru variabilele continue (cantitative) au fost estimate valoarea medie cu abaterea standard, mediana cu abaterea intercuartilă, valoarea minimală și maximală, datele fiind vizualizate prin intermediul histogramelor, graficelor Q-Q Plot, boxplotului și al heatmapului.

Evaluarea comparativă pentru loturile independente au fost estimate prin Mann-Whitney U (2 eșantioane independente), testul Kruskal-Wallis (mai mult de 2 eșantioane independente) cu analiza posthoc (valorile p ajustate prin corecția Bonferroni). Pentru relații tridimensionale a fost aplicată analiza factorială (ANOVA). Asocierile dintre variabilele continue au fost estimate prin analiza corelațională (Spearman's rho), coeficientul estimat fiind completat cu 95% interval de încredere, vizualizate. Valoarea prag este ( $\alpha$ ) considerată 0.05.

Pentru variabilele calitative au fost estimate frecvențele absolute, relative, raportul șanselor cu 95% interval de încredere. Totodată, în conformitate cu relațiile dintre loturile cercetate și dimensiunea tabelor de contingență, au fost aplicate testul  $\chi^2$  Pearson clasic sau  $\chi^2$  Pearson cu corecții pentru continuitate (valoarea prag fiind ( $\alpha$ ) considerată 0.05), rezultatele fiind vizualizate prin barplot.

Pentru prezentarea grafică a rezultatelor obținute într-un număr mare de studii care abordează aceeași întrebare cu estimarea rezultatului comun (meta-analiza) a fost aplicată vizualizarea *Forest plot* pentru frecvențe relative. La interpretarea rezultatelor a fost luat în calcul faptul că cercetările vizate au prezentat design diferit, „*random effect model*” fiind considerat ca indicatorul de bază.

Analiza multivariată pentru variabila de interes măsurată la nivel de interval a fost efectuată prin intermediul regresiei liniare. Pentru un eventual model au fost estimate și analizate următoarele caracteristici: coeficientul de corelație a rezultatelor prezise prin modelul elaborat și rezultatele reale ale variabilei de interes, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared), testarea ipotezei nule (indicatorul F), coeficienții nestandardizați ai regresiei cu intervalele de încredere 95% și coeficienții standardizați pentru evaluarea importanței parametrilor incluși în

model, analiza coliniarității pentru evitarea asocierilor puternice între parametri incluși în model, analiza reziduurilor.

După prelucrarea statistică au fost analizați diferiți parametri dintre care:

1. Analiza fundalului comorbid pentru gută în diferite grupuri de vârstă.
2. Analiza profilului evolutiv-inflamator al pacienților cu gută în funcție de progresia bolii și vârsta pacientului.
3. Caracteristica modificărilor evolutive specifice și a patologiei organelor interne și particularitățile de evoluție extraarticulară la pacienții cu gută.
4. Identificarea caracteristicilor factorilor provocatori, debutul și evoluția gutei la persoanele vârstnice în comparație cu pacienții de vârstă medie.
5. Evaluarea posibilității de a corecta factorii modificabili care afectează severitatea gutei la pacienții vârstnici prin ajustarea tratamentului non-farmacologic și farmacologic.

#### ***Etapa IV. Interpretarea rezultatelor statistice obținute.***

Rezultatele obținute au dat posibilitatea să:

1. Calculăm și analizăm costurile directe ale acordării asistenței medicale pacienților cu gută în funcție de vârstă și comorbiditate.
2. Elaborăm recomandările pentru îmbunătățirea metodologiei de analiză clinică și economică a costurilor de acordare a asistenței medicale pacienților vârstnici cu gută.
3. Apreciem costurile pe caz tratat staționar și elaborăm principiile de eficientizare a cheltuielilor în funcție de evoluție.

#### ***Etapa V. Elaborarea concluziilor și recomandărilor practice, implementarea practică a rezultatelor cercetării***

Au fost formulate concluziile și recomandările practice. Rezultatele obținute au fost propuse pentru implementarea practică în cadrul IMS SP SCR „Timofei Moșneaga”, secțiile de Reumatologie, Artrologie și Nefrologie, pe baza cărora au fost elaborate inovații (5 Certificate de Inovator și 5 Acte de Implementare a Inovației) (Anexe 11, 12) [226-230]:

1. Utilizarea coeficientului de marginalitate în calcularea costurilor de tratare a unui pacient cu gută. Autori: ROTARU, L.; GROPPA, L. Certificat de inovator nr. 5944 și Act de implementare nr. 67 din 08.09.2022 [226];
2. Calculul costurilor medii ale tratamentului pacienților cu gută. Autori: ROTARU, L.; GROPPA, L. Certificat de inovator nr. 5945 și Act de implementare nr. 68 din 08.09.2022 [227];
3. Epidemiologia factorilor de risc (Hipertensiunea arterială) pentru gută în funcție de vârstă. Autori: ROTARU, L.; GROPPA, L. Certificat de inovator nr. 5946 și Act de implementare nr. 69 din 08.09.2022 [228];

4. Aprecierea patologiei comorbide la pacienții cu gută în funcție de vârstă. Autori: ROTARU, L.; GROPPA, L. Certificat de inovator nr. 5947 și Act de implementare nr. 70 din 08.09.2022 [229];

5. Estimarea particularităților clinice ale gutei la vârstnici. Autori: ROTARU, L.; GROPPA, L. Certificat de inovator nr. 5948 și Act de implementare nr. 71 din 08.09.2022 [230].

## **2.2. Metode de cercetare**

Diagnosticul gutei a fost efectuat în conformitate cu criteriile de clasificare pentru gută conform ACR/EULAR 2015 (Anexa 5). Examinarea pacientului obiectiv, de laborator și instrumental a fost efectuată conform PCN „Guta la adulți” [113].

În cadrul studiului, pacienții cu gută au fost examinați după gradul de severitate, care a fost elaborat în cadrul Disciplinei de reumatologie și nefrologie, cât și implimentat prin inovație în activitatea serviciului de reumatologie din Republica Moldova. Conform acestor recomandări, pacienții au fost divizați în 3 grade de severitate: ușor, mediu și sever – pentru gradarea ulterioară a statutului clinico-paraclinic și de management medicamentos a pacienților.

Grad ușor – crize rare (1-2 ori pe an), cu afectarea a 1-2 articulații, deseori afectările periarticulare lipsesc. Radiografiile efectuate nu indică schimbări caracteristic, iar în regiunea epifizară poate fi remarcată o osteoporoză subcondrală neînsemnată. Concentrația acidului uric în sângele periferic constituie 0.6-0.7 mmol/L.

Grad mediu – crize mai frecvente de artrită (la fiecare 3-4 luni), prin prezența tofusurilor periarticulare și afectarea rinichilor (nefrolitiază). Radiografia pune în evidență geode în regiunile subcondrale ale osului, osteoscleroză subcondrală, eroziuni marginale, îngustarea spațiului articular. Nivelul acidului uric în sânge crește până la 0.7-0.8 mmol/L.

Grad sever – crize grave de poliartrită, care se repetă la 2-3 luni și sunt însoțite de febră, frisoane, prezența tofusurilor de dimensiuni mari. Radiografic se observă geode mari, eroziuni marginale, osteoliză epifizară, osteoscleroză subcondrală marcată, îngustarea pronunțată a spațiului articular. Nivelul acidului uric în sânge depășește 0.8 mmol/L. La acești bolnavi se depistează afectarea organelor interne: nefrită, nefrolitiază, cardioscleroză, hipertensiune arterială și al.

Testele sangvine generale și biochimice și analizele clinice ale urinei au fost efectuate prin metode unificate în laboratorul biochimic al IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Pregătirea pacientului, prelevarea probei primare, transportarea probei primare în laborator se efectuează conform „Ghidului de prelevare a probelor primare pentru investigații de laborator clinico-hematologice, biochimice, hormonal-enzimologice, imunologice, bacteriologice”.

Verificarea metrologică a mijloacelor de măsurare se desfășoară o dată pe an conform PGL-15 „Controlul echipamentelor de analiză și/sau măsurare” – planul anual de verificări metrologice PL-15-01 aprobat de directorul IMS SP SCR „Timofei Moșneaga”.

Au fost apreciați următorii parametri de laborator: viteza de sedimentare a hematiilor, leucocite în sânge, acidul uric în ser, acidul uric în urină, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride, protrombină, fibrinogen, bilirubina totală, bilirubina directă, ASAT, ALAT, GGT, creatinkinaza, fosfotaza alcalină, proteină generală, proteină în urină, ureea, creatinina, glucoza, hemoglobină glicată, albumină, amilaza, proteină C-reactivă.

### ***Determinarea parametrilor analizelor a fost efectuată după următoarele metode:***

#### ***I. Setul markerilor inflamatori***

1. Leucocitele în sânge – acest test este efectuat prin metodă flowcitică – principiul numărării leucocitelor la analizatorul hematologic se bazează pe diferența conductibilității electrice a particulelor și a lichidului în care acestea sunt suspendate. Elementele sângelui, nimerind în câmpul electric, modifică rezistența circuitului, ceea ce se înregistrează de contorul electric. Valorile de referință (norma) – leucocite  $4-9 \times 10^9/L$ .

2. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) – acest test este efectuat prin metoda manuală după Pancenco. Sângele, fiind tratat cu un anticoagulant și lăsat în repaus, se separă în două straturi: superior – plasma, inferior – hematiile (eritrocitele). Eritrocitele se sedimentează după un timp variabil, ce depinde de proprietățile fizice și chimice ale sângelui. VSH-ul reprezintă rata la care se sedimentează hematiile dintr-o probă de sânge anticoagulat într-o oră. Cu cât hematiile se sedimentează mai repede, cu atât VSH-ul este mai mare, fiind un indicator de răspuns de fază acută. Se exprimă în milimetri pe oră (mm/oră). Valorile de referință (norma): pentru bărbați – 1-10 mm/oră, pentru femei – 2-15 mm/oră.

3. Proteina C-reactivă (PCR) – s-a efectuat determinarea cantitativă a concentrației în ser prin metoda imunoturbidimetrică. Conform instrucțiunilor tehnice din setul PCR, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-5 mg/L.

#### ***II. Setul markerilor proteici***

1. Proteina totală și proteina în urină – s-a determinat în serul sangvin și în urină prin metoda fotocolorimetrică cu Biuret. Conform instrucțiunilor tehnice din setul Proteină totală și proteină în urină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – în ser – 64-83 g/L, în urină – negativă.

2. Albumina – s-a dozat în serul sangvin prin metoda fotocolorimetrică cu Bromcrezol Verde. Conform instrucțiunilor tehnice din setul albumină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – la maturi – 35-53 g/L.



3. Fibrinogen – reactivul Clauss este folosit pentru determinarea fibrinogenului în plasmă prin metoda Thrombin Reagent. Conform instrucțiunilor tehnice din setul fibrinogen, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 2-4 g/L.

4. Protrombina – s-a evaluat cu reactivul Quick în plasmă prin metodă Innovin. Conform instrucțiunilor tehnice din setul protrombină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 70-120%.

5. Acidul uric în ser și urină – a fost determinat prin metoda fermentativ-spectrofotometrică cu uricază/peroxidază. Conform instrucțiunilor tehnice din setul acidul uric în ser și urină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință în ser (norma după IMSP SCR „Timofei Moșneaga”) – pentru bărbați – 214-488  $\mu\text{mol/L}$ , pentru femei 137-363  $\mu\text{mol/L}$ , valorile de referință în urină (norma) – 1490-4460  $\mu\text{mol/24 de ore}$ .

6. Bilirubina totală și bilirubina directă – reactivii Bil-T și Bil-D (conform instrucțiunilor tehnice din setul Bilirubina totală și bilirubina directă, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd)) s-au utilizat pentru determinarea bilirubinei totale și bilirubinei directe prin metoda fotocolorimetrică cu DSA. Valorile de referință (norma) – bilirubina totală – 2-21  $\mu\text{mol/L}$ , bilirubina directă – 0.0-5.13  $\mu\text{mol/L}$ .

7. Ureea – s-a dozat în serul sangvin prin metoda cinetică – spectrofotometrică în ultraviolet cu GLDH. Conform instrucțiunilor tehnice din setul ureea, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 2.5-9.2  $\text{mmol/L}$ .

8. Creatinina – s-a evaluat în serul sangvin prin metoda fotocolorimetrică cu Sarcozin Oxidaza. Conform instrucțiunilor tehnice din setul creatinină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 53-115  $\text{mmol/L}$ .

### III. Setul markerilor fermenti

1. Glucoza – s-a determinat în serul sangvin prin metoda fotocolorimetrică cu Glucozoxidaza. Conform instrucțiunilor tehnice din setul glucoza, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – la adulți – 3.5-5.5  $\text{mmol/L}$ ; după 60 de ani – 4.44-6.38  $\text{mmol/L}$ ; după 70 de ani – 4.61-6.10  $\text{mmol/L}$ .

2. Hemoglobina glicată (HbA1) – s-a determinat cantitatea în sânge prin metoda imunoturbidimetrică. Conform instrucțiunilor tehnice din setul HbA1, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 4%-6.2%.

3. Trigliceridele – s-au determinat în ser prin metoda fotocolorimetrică cu Glicerokinaza-Peroxidaza. Conform instrucțiunilor tehnice din setul trigliceride, Mindray

(Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-2.3 mmol/L.

4. Colesterol – s-a determinat în ser prin metoda fotocolorimetrică fermentativă cu Colesterol Oxidaza. Conform instrucțiunilor tehnice din setul colesterol, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-5.2 mmol/L.

5. LDL-Colesterol – reactivul LDL-colesterol a fost determinat în ser prin metoda fotocolorimetrică fermentativă. Conform instrucțiunilor tehnice din setul LDL Colesterol, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-4.68 mmol/L.

6. HDL-Colesterol – s-a determinat în ser prin metoda fotocolorimetrică fermentativă. Conform instrucțiunilor tehnice din setul HDL Colesterol, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 1.04-1.55 mmol/L.

#### IV. Setul markerilor enzimatici

1. ASAT – a fost determinată activitatea în ser prin metoda fotocolorimetrică IFCC. Conform instrucțiunilor tehnice din setul ASAT, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-35 U/L.

2. ALAT – a fost determinată activitatea în ser prin metodă fotocolorimetrică IFCC. Conform instrucțiunilor tehnice din setul ALAT, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-45 U/L.

3.  $\gamma$ -glutamilttransferaza (GGT) – a fost evaluată activitatea în ser prin metoda fotocolorimetrică IFCC după Szasz. Conform instrucțiunilor tehnice din setul GGT, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 9-64 U/L.

4. Creatinkinaza – s-a evaluat activitatea creatinkinazei în ser prin metoda fotocolorimetrică IFCC. Conform instrucțiunilor tehnice din setul creatinkinaza, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 0-171 U/L.

5. Fosfataza alcalină – s-a evaluat activitatea fosfatazei alcaline în ser prin metoda fotocolorimetrică IFCC. Conform instrucțiunilor tehnice din setul fosfataza alcalină, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 40-150 U/L.

6.  $\alpha$ -Amilaza – s-a determinat activitatea 4- $\alpha$ -D-glucanohidrolazid în ser prin metoda fotocolorimetrică IFCC. Conform instrucțiunilor tehnice din setul amilaza, Mindray (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd). Valorile de referință (norma) – 25-125 U/L.

***Determinarea investigațiilor instrumentale a fost efectuată după următoarele metode:***

1. Ultrasonografia organelor interne a fost efectuată cu utilizarea aparatului Canon Aplio i800 Operation Manual.

2. Radiografia articulațiilor a fost efectuată cu utilizarea aparatului Siemens AXIOM Luminos dRF. Diagnosticul radiologic a fost efectuat cu respectarea criteriilor radiologice [M.Cohen și B. Emmerson, 1994] pentru gută: țesuturile moi: indurație, întunecare excentrică, determinată de tofus; oase/articulații: suprafața articulară se determină bine, osteoporoza juxtaarticulară lipsește, eroziuni: geode - „punched-out”, scleroză marginală.

3. Electrocardiografia a fost efectuată cu utilizarea aparatului Fukuda Denshi Cardimax FX-7202.

4. Ecocardiografia+Doppler inimii a fost efectuată cu utilizarea aparatului Siemens Acuson S1000.

### ***Metode de estimare a costurilor de tratare a bolii.***

Determinarea costurilor tratării bolii se face prin analize clinice și economice, a căror sarcină este de a calcula „costul bolii” (COI – cost of illness). Analiza costurilor este cel mai important element al analizei clinice și economice, are o semnificație independentă, inclusiv definirea următorilor indicatori [147, 148]:

*Costurile directe* sunt costurile suportate de sistemul de sănătate, de pacient sau de alt plătitor, de societate în ansamblu direct în procesul de acordare a asistenței medicale. Costurile directe includ costurile medicale și non-medicale [147, 148].

*Costurile medicale directe* – costurile directe pentru furnizarea de asistență medicală și costurile asociate furnizării de asistență medicală, inclusiv cele care nu sunt direct legate de pacient (activitatea administrației spitalului, costurile energiei electrice și încălzirii etc.) [147, 148].

*Costuri nemedicale directe* – cheltuieli ale altor sectoare ale economiei (de exemplu, servicii sociale) și cheltuieli personale ale pacientului și ale rudelor sale care nu sunt direct legate de asistența medicală: cheltuieli legate de plata pentru sosirea la locul de tratament, cu modificări ale stilului de viață din cauza bolii [147, 148].

*Costuri indirecte* – costul resurselor care nu au fost create din cauza bolilor, pierderea societății din cauza dizabilității temporare și persistente și a decesului prematur [147, 148].

*Costuri intangibile* – pierderi ale pacienților cauzate de suferințe provocate de boli care apar, dar sunt slab evaluate în termeni monetari [147, 148].

Costurile directe sunt contabilizate în moduri ascendente și descendente. Traectoria descendentă este de a separa costurile cunoscute ale sistemului de sănătate în grupuri de boli sau boli individuale. Cu toate acestea, în practică, este dificil să se aplice, deoarece informațiile

privind distribuirea bugetului pentru sănătate, în funcție de tipul de asistență medicală, fie nu sunt disponibile, fie nu reflectă nevoile reale. Cea mai frecventă este abordarea ascendentă în ceea ce privește evaluarea costurilor medicale directe, care determină numărul de pacienți cu o anumită boală și cantitatea de îngrijire care le este acordată [147, 148].

Prețurile pentru serviciile medicale din sectorul public pot fi reflectate în listele de prețuri instituționale: pentru organizațiile de sănătate publică, standardele privind costurile materiale și ale forței de muncă sunt stabilite pentru elementele relevante de cheltuieli și standardele de profitabilitate care determină valoarea marginală a profiturilor. Prin stabilirea listelor de prețuri instituționale, statul, în calitate de proprietar și fondator al serviciilor medicale, reglementează procesele de stabilire a prețurilor pentru asistența medicală [147, 148].

Este posibil să se calculeze costurile pe baza prețurilor pentru serviciile medicale plătite sau a tarifelor în organizațiile medicale nestatale, dar utilizarea acestei metode limitează numărul mic de servicii furnizate și discrepanța dintre volumul acestor servicii și cele furnizate în organizațiile de stat [147, 148].

În ultimii ani, prețurile contractelor au devenit larg răspândite atât în sectorul privat, cât și în cel public, inclusiv costurile totale ale furnizării de servicii medicale și profiturile determinate de interesele părților contractante sau de nivelul concurenței. Astfel de prețuri sunt stabilite pentru fiecare instituție în parte și sunt influențate de mai mulți factori: nivelul de finanțare, capacitatea, specializarea instituției care furnizează servicii medicale [147].

Metoda de microcalculare a costurilor, care include calcularea tuturor resurselor cheltuite pentru furnizarea de asistență medicală specifică, este cea mai apropiată de afișarea reală a costurilor, inclusiv calcularea tuturor resurselor cheltuite pentru furnizarea de asistență medicală specifică [147].

O metodologie de calculare a costurilor asistenței medicale a fost elaborată pe baza unui protocol aprobat pentru gestionarea unui pacient, care se formează în conformitate cu trei tipuri de modele de pacient: nosologic, sindromal și situațional. Pentru fiecare serviciu medical, în conformitate cu modelul pacientului, se pot forma mai multe protocoale de management al pacienților, care conțin o compoziție diferită a serviciilor medicale și auxiliare [149, 150].

Calculul costurilor protocolului de management al pacientului se realizează prin gruparea și însumarea serviciilor medicale simple și complexe furnizate [149, 150].

Metodologia de calcul normativ al costurilor de acordare a asistenței medicale se bazează pe datele contabile și statistice ale unui anumit set reprezentativ de organizații medicale pentru o perioadă de timp (de exemplu, un an calendaristic). Aceasta implică formarea unui registru unic

al tuturor resurselor medicale și disponibilitatea unei singure informații centralizate de reglementare și de referință, care în prezent este aproape imposibil de pus în aplicare [149, 150].

Există un calcul al costurilor medicale directe utilizând standardul de îngrijire (SI), care include utilitatea și frecvența fiecărui serviciu și prescrierea fiecărui medicament. Această tehnică este acceptabilă și poate reflecta costurile de prognostic ale tratării bolii în conformitate cu tarifele generale [149].

Odată cu implementarea simultană a serviciilor medicale, se pune problema impactului numărului acestor servicii asupra valorii costurilor. În economie, se utilizează conceptul de cost marginal, care arată costuri suplimentare atunci când volumul producției crește cu o unitate de utilitate [149, 150].

Conceptul de marginalitate se datorează faptului că costurile directe au întotdeauna o componentă variabilă asociată direct cu performanța serviciului și constantă, asociată cu activitatea unei organizații medicale (căldură, lumină, activitatea, alimentația în spital etc.). Atunci când mai multe servicii sunt efectuate simultan, componenta constantă a costurilor scade proporțional cu numărul de servicii. Prin urmare, atunci când se calculează costurile unui număr mare de servicii, este necesar să se țină cont de indicatorul de marginalitate [9, 149]. Conceptul de costuri adiacente (marginale) în afaceri ne permite să determinăm o astfel de scară de producție la care este posibilă maximizarea profiturilor. Determinarea costurilor unitare se efectuează prin metoda analizei de regresie și indică raportul dintre costuri și volumul intensității serviciului [9, 149].

Procesul de determinare a costurilor unitare a fost inițiat în 1996, de către R.M. Williams și coaut., demontând mitul despre costurile semnificative ale furnizării de asistență non-urgentă departamentelor de urgență ale mai multor spitale din Statele Unite ale Americii. În cadrul studiului, s-a arătat că costul îngrijirii suplimentare non-urgente pentru cei care vin „din stradă” la medicii din departamentul de urgență este relativ mic și se reduce la o sumă semnificativ mai mică decât costul acestui tip de servicii medicale atunci când vizitează practicieni privați din cauza unei reduceri a costurilor asociate cu activitatea unei organizații medicale [6].

Determinarea costurilor medii și specifice (marginale) (costuri cu o creștere a numărului de servicii furnizate) este un mecanism important care va permite să optimizăm furnizarea de asistență medicală și să o anticipăm pentru o perioadă lungă de timp. O condiție necesară pentru determinarea costurilor asistenței medicale simultane în tratamentul mai multor boli este de a lua în considerare faptul că costurile medicale fixe (în principal indirecte) sunt relativ reduse, iar raportul de 1/3 devine incorect [6].

La elaborarea Nomenclatorului serviciilor în domeniul sănătății, autorii au obținut empiric valorile coeficientului corector al indicatorilor de cost (coeficient de marjă) aplicat în cazul calculării costurilor pentru un serviciu medical complex constând în servicii simple efectuate simultan. Se propune introducerea acestui coeficient sub forma unui multiplicator la suma costurilor pentru serviciile medicale simple, care fac parte dintr-un serviciu complex. Această abordare va permite să facem un calcul mai precis al costurilor de acordare a asistenței, luând în considerare bolile comorbide, al căror efect asupra cursului și tratamentului bolii subiacente nu poate fi exclus [6, 148].

### ***2.3. Metode de evaluare statistică pentru analiza rezultatelor***

Datele colectate au fost analizate prin intermediul programelor RStudio versiunea 4.1.3 (rstudio-com.netlify.app) și IBM SPSS Statistics versiunea 26.0 (<https://www.ibm.com/support/pages/ibm-spss-statistics-26-documentation>), ceea ce asigură validitatea și reproductibilitatea procedurilor efectuate.

Prelucrarea statistică a datelor obținute prin aplicarea operațiilor statistice specifice:

- Pentru variabilele numerice au fost estimate valoarea minimală, valoarea maximală, valoarea medie cu devierea standard, valoarea medianei cu abaterea interquartilă, indicatorii sus numiți fiind partea componentă statisticii descriptive.
- Evaluarea comparativă pentru variabilele cantitative din cadrul loturilor formate a fost estimată prin intermediul testelor neparametrice în corespundere cu numărul de grupe formate, și anume testului Mann–Whitney–Wilcoxon pentru grupele independente.
- Vizualizarea a fost realizată prin intermediul box-plot combinat cu jitter-plot.
- A fost estimată și mărimea efectului (rang biserial test) cu intervalul de încredere 95%. Aceasta permite estimarea în afară de semnificația statistică și semnificația practică.
- Pentru variabilele categoricale (fie ordinale, fie nominale) au fost estimate: frecvențele absolute, frecvențele relative (%), completate cu 95% intervale de încredere.
- Vizualizarea a fost realizată prin intermediul graficelor barplot.
- Testarea ipotezelor pentru parametrii categoriali a fost efectuată prin intermediul testului Pearson's Chi-square.
- Analiza corelațională pentru datele numerice a fost efectuată prin intermediul testului p Spearman, interpretarea coeficienților determinați fiind efectuată în contextul intervalelor de încredere 95%.
- Identificarea predictorilor potențiali pentru nașterea prematură a fost efectuată prin intermediul analizei multivariate, și anume prin regresia logistică considerând că variabila de interes (outcome variable) este una dihotomică. Abordarea aceasta permite

de a considera totalitatea predictorilor potențiali simultan, ajustând efectele fiecărei variabile pentru efectele altor variabile.

- Pentru totalitatea testelor statistice aplicate în cadrul lucrării actuale, valoarea prag ( $\alpha$ ) a fost considerată valoarea 0.05.

Costurile serviciilor medicale au fost estimate în conformitate cu tarifele pentru serviciile medicale acordate în cadrul programului unic de asigurare medicală obligatorie, cu un factor de corecție de 3, reflectând ponderea asigurării obligatorii de sănătate în structura costurilor totale ale organizațiilor medicale, conform formulei:

$$C_s = C_t \times 3$$

unde  $C_s$  este costul serviciului,  $C_t$  este prețul serviciului în conformitate cu tariful OMS, 3 este coeficientul corector care reflectă ponderea în structura costului total [151].

Costul medicamentului a fost calculat conform formulei:

$$C_d = (C_c : D_1) \times D_2,$$

în cazul în care  $C_d$  este costul terapiei medicamentoase,  $C_c$  este prețul medicamentului conform listei de prețuri (prețul mediu pentru o unitate a fiecărui medicament în conformitate cu mai multe rețele de farmacii din Republica Moldova în perioada 2017-2022, pentru a calcula costurile de furnizare a îngrijirii în ambulatoriu și en-gros pentru a calcula costurile de furnizare a îngrijirii în spital),  $D_1$  este doza medicamentului pentru care prețul este stabilit în lista de prețuri (calculată ca numărul total de comprimate, capsule, fiole în ambalajul pentru care se stabilește prețul, înmulțite cu caracteristicile fiecărui comprimat, capsulă sau fiolă, respectiv),  $D_2$  - doza de medicament primită pentru o anumită perioadă de timp [9].

Pentru calcule suplimentare, s-a ținut cont de ipoteza că toți pacienții cu gută primesc tratament din bugetul consolidat (OMS, bugetul de stat) [9].

Costul îngrijirii fiecărei boli timp de un an calendaristic a fost calculat conform formulei:

$$C_{de} = C_a \times 12 + C_h \times K,$$

unde:  $C_{de}$  este costul sistemului de sănătate pentru un pacient cu o anumită boală în timpul anului,  $C_a$  este costul de îngrijire în ambulatoriu pentru boala în conformitate cu PCN timp de o lună,  $C_h$  este costul de îngrijire în spital pentru boala în conformitate cu PCN,  $K$  este coeficientul de frecvență de spitalizare în timpul anului, calculat ca valoarea medie a numărului de spitalizări separat conform studiului participanților [9].

Costurile îngrijirii în ambulatoriu pentru o boală în decurs de o lună au fost determinate prin formula:

$$C_a = (C_{s-1} + C_{s-2} + \dots + C_{s-i}) + (C_{d-1} + C_{d-2} + \dots + C_{d-i}).$$

Costurile îngrijirii în spital pentru o boală au fost determinate prin formula:

$$C_h = (C_{s-1} + C_{s-2} + \dots + C_{s-i}) + (C_{d-1} + C_{d-2} + \dots + C_{d-i}).$$

Apoi, a fost calculat costul tratării unui pacient cu gută timp de un an calendaristic, luând în considerare fiecare combinație disponibilă de boli comorbide ( $C_c$ ) conform formulei:

$$C_c = (C_{de-1} + C_{de-2} + \dots + C_{de-i}) \times K_m,$$

unde:  $C_c$  – costul tratării unui pacient cu gută timp de un an calendaristic, luând în considerare combinația de boli comorbide disponibile pentru el,  $K_m$  – coeficientul de marjă, factorul de corecție al modificării indicatorilor de cost, se aplică în cazul calculării costurilor mai multor servicii medicale efectuate simultan [9, 148].

Ulterior, calculul costului mediu al tratamentului ( $C_{c-m}$ ) pentru reprezentanții grupului I și ai grupului II la momentul examinării a fost efectuat în conformitate cu formula:

$$C_{c-m} = (C_{c-1} \times L_1 + C_{c-2} \times L_2 + C_{c-3} \times L_3 + \dots + C_{c-i} \times L_i) : N,$$

unde:  $L$  este numărul de pacienți cu gută cu o anumită combinație de boli din grup,  $C_{c-m}$  este costul mediu al tratării unui pacient cu gută timp de un an calendaristic,  $N$  este numărul total de reprezentanți ai grupului [9, 142].

TCAT permite personalului programului de tratament (mai degrabă decât doar personalului de cercetare) să estimeze costurile contabile și de tratament economic. Costurile contabile includ valori monetare explicite asociate intrărilor utilizate pentru a oferi tratament, cum ar fi salariile personalului, beneficiile marginale, costurile de facilitate, alte costuri fără personal etc. [152], care sunt standardizate printr-un plan de conturi, ce servește drept bază pentru un sistem contabil structurat [153].

Costurile economice pentru programele de tratament pot fi diferite față de costurile contabile, deoarece acestea subsumează, de asemenea, unele costuri implicite, cum ar fi valoarea de piață pentru bunurile și serviciile donate utilizate de un program, inclusiv facilități și resurse de capital, precum și voluntari și stagiați neplătiți. Deși studiile de cercetare științifică sunt încă un motivator principal pentru măsurarea acestor costuri, ele pot fi utilizate și în scopuri administrative și de gestionare [9, 142]. Acest instrument de analiză a costurilor a fost dezvoltat, ca parte a proiectului de cercetare a costurilor de tratament și organizaționale (bazându-se pe instrumentul TCOM). TCOM a fost inclus într-un sistem informatic pentru investigarea structurilor de program, operațiuni, climă, resurse și costuri, deoarece acestea sunt legate de furnizarea de servicii de tratament [9, 142].

În acest context cu multiple fațete, evaluarea costurilor a fost necesară pentru a realiza estimări fiabile la o cheltuială rezonabilă și la un nivel rezonabil de efort. Construirea TCAT pe baza patrimoniului abordării ADSS a fost o modalitate promițătoare de a răspunde acestor nevoi.



Totodată, TCAT extinde nivelul de detaliere pentru măsurarea costurilor pentru unele resurse esențiale de tratament [9, 142].

#### ***2.4. Sinteza capitolului***

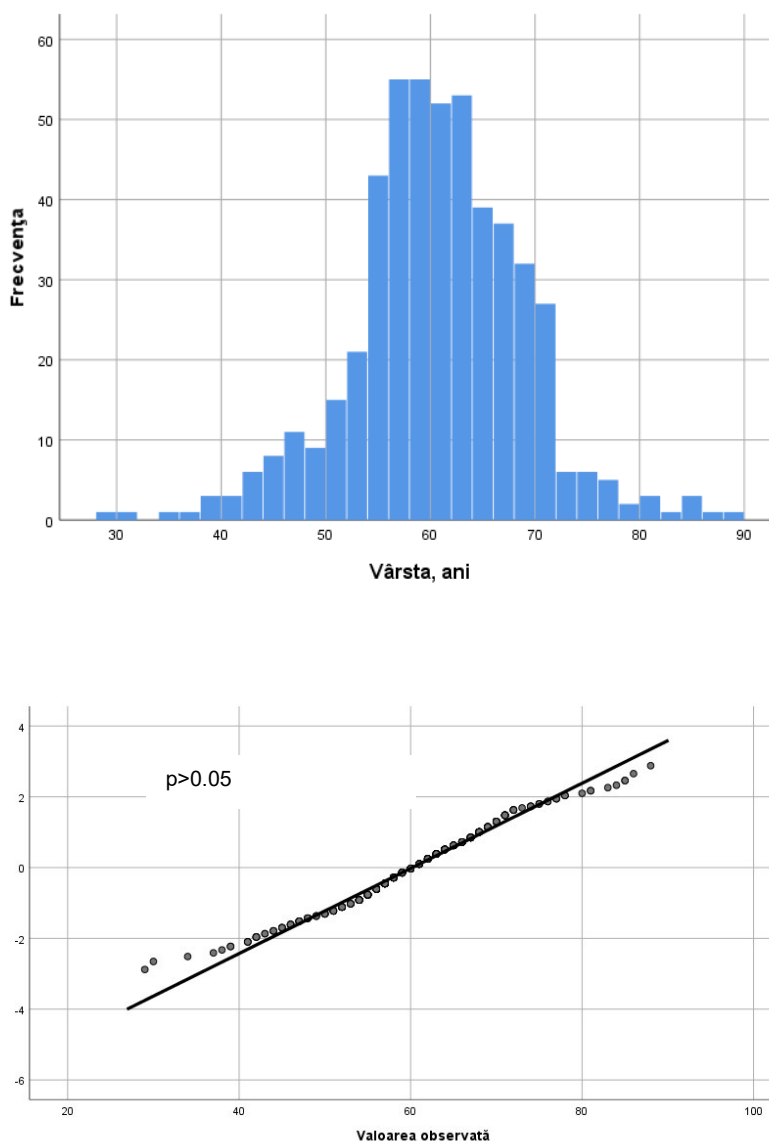
Așadar, în cadrul capitolului dat, a fost expusă modalitatea de realizare a cercetării multidisciplinare și a conduitei studiului efectuat din prisma organizării cercetărilor și prelucrării statistice a datelor obținute. Astfel, lucrarea a inclus studii clinice și experimentale după cum a fost programat prin designul studiului. Noi am prezentat un studiu observațional, descriptiv, transversal, utilizând datele clinico-paraclinice și de tratament ale pacienților din secțiile de Reumatologie, Artrologie și Nefrologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, în cadrul căruia au fost soluționate obiectivele planificate, rezolvate prin elaborarea/evaluarea comparativă a gutei la pacienții tineri și cei vârstnici, rezultatul net fiind identificarea modelelor predictive uzuale/alternative pentru comorbidități și evoluții solitare.

Sinteza rezultatelor acumulate va permite realizarea obiectivelor studiului, rezultatul fiind optimizarea managementului clinico-paraclinic la pacienți cu gută.

### 3. CARACTERISTICILE MANIFESTĂRILOR CLINICE ALE GUTEI

#### 3.1. Analiza fundalului comorbid pentru gută în diferite grupuri de vârstă

Au fost selectați 501 pacienți cu gută, vârsta medie  $60.2 \pm 8.3$  ani [56; 65], dintre care 78 (15.6%) (Î 95%, 12.6%-18.9%) de femei și 423 (84.4%) (Î 95%, 81.1%-87.4%) de bărbați; vârsta pacienților a prezentat o tendință spre 63 (mediana, abaterea intercvartila (AI) 12) la femei și 60 (mediana, abaterea intercvartila (AI) 7) la bărbați [154] (Figura 3.1).

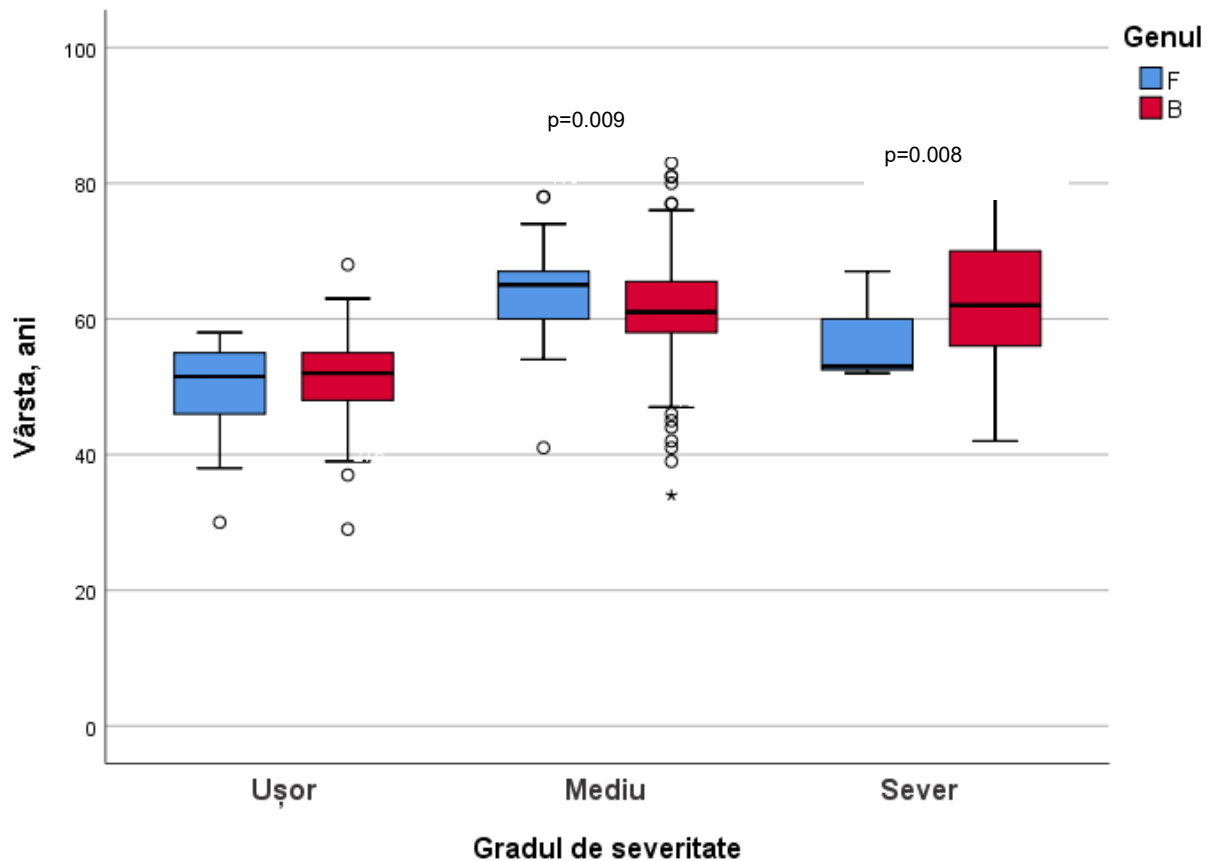


**Fig. 3.1. Histograma și graficul Q-Q Plot pentru analiza de distribuție a vârstei, ani**

Vârsta medie de debut la 501 pacienți cu gută (423 de bărbați și 78 de femei) a fost de 49.2 [36.9; 59.9]. Vârsta de debut a gutei în rândul participanților la studiu de sex masculin și feminin nu a avut diferențe semnificative ( $48.1 \pm 12.9$  ani și, respectiv,  $50.3 \pm 14.3$  ani,  $p=0.3$ ). Durata medie a bolii a fost de 11.2 [8.02; 16.3] ani.

Repartizarea pacienților după vârstă, gen și severitatea gutei: femei – ușor  $49 \pm 7.0$  [30; 58] (Î 95%, 46%-55%), mediu  $65 \pm 7.0$  [41; 88] (Î 95%, 60%-67%), sever  $57 \pm 8.0$  [52; 67] (Î 95%,

52%-67%), bărbați – ușor  $52 \pm 6.0$  [29; 68] (ÎI 95%, 48%-55%), mediu  $62 \pm 7.0$  [34; 85] (ÎI 95%, 58%-66%), sever  $63 \pm 10.0$  [42; 86] (ÎI 95%, 56%-70%). Conform repartizării pacienților incluși în studiu după gradul de severitate a bolii (datele rezumate în Figura 3.2), constatăm predominarea formelor gutei cu grade de severitate medie și severă, dependente de avansarea în vârstă. Anume interdependența formei clinice, a vârstei și a comorbidităților joacă un rol important în expresiile manifestărilor clinice la pacienții vârstnici.



**Fig. 3.2. Repartizarea pacienților incluși în studiu după gradul de severitate conform sexului, ani**

Relația dintre gradul de severitate și sex, pe de o parte, și vârstă, pe de altă parte, a fost supusă analizei factoriale de varianță. Rezultatele prezentate în Tabelul 3.1 arată un efect global semnificativ ( $F(5)=38.906$ ), ( $\chi^2=0.282$ ,  $p=0.001$ ), care provine în totalitate de la efectul principal al factorului – sexul ( $F=71.028$ ), ( $\chi^2=0.223$ ,  $p<0.001$ ) și al factorului – gradul de severitate ( $F=10.0$ ), ( $\chi^2=0.016$ ,  $p=0.001$ ). Așadar, interacțiunea gradul de severitate/sex prezintă o asociere cu vârsta pacienților cu gută.

**Tabelul 3.1. Analiza ANOVA factorială pentru estimarea relațiilor vârstă – grad de severitate – sex biologic**

Sursă	Suma la squarter	gl	Diferență medie	F	p	Coefficientul parțial	Valoarea non-parametrică	Puterea observării
<b>Modelul corectat</b>	9748.056a	5	1949.611	38.906	0.000	0.282	194.529	1.000
<b>Intercepție</b>	273661.435	1	273661.435	5461.108	0.000	0.917	5461.108	1.000
<b>Sexul</b>	50.758	1	50.758	1.013	0.315	0.002	1.013	0.171
<b>Gradul de severitate</b>	7118.540	2	3559.270	71.028	0.000	0.223	142.056	1.000
<b>Gradul de severitate</b>	413.973	2	206.986	4.131	0.017	0.016	8.261	0.730
<b>Eroare</b>	24804.930	495	50.111					
<b>Total</b>	1849571.000	501						
<b>Total corectat</b>	34552.986	500						

Notă: gl – grad de libertate, F – coeficientul statistic F-ratio; p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Comparațiile multiple efectuate prin procedura posthoc Tukey (corecții Bonferroni) au arătat semnificații statistice (Tabelul 3.2) pentru evaluarea comparativă a vârstei între loturile cu gradul de severitate mediu și gradul de severitate sever, comparativ cu gradul de severitate ușor ( $p < 0.001$ ), diferența absolută 11.01 gradul mediu (Î 95%, 9.07%-12.96%) și  $p < 0.001$ , diferența absolută gradul sever 11.15 (Î 95%, 8.39%-13.9%), respectiv.

**Tabelul 3.2. Comparațiile multiple conform vârstei pacienților și gradului de severitate**

Gradul de severitate	Compararea între gradele de severitate	Diferență medie	Eroare standard	p	Î 95%,	
					limita de jos	limita de sus
Ușor	Mediu	-11.01*	0.826	0.000	-12.96	-9.07
	Sever	-11.15*	1.172	0.000	-13.90	-8.39
Mediu	Ușor	11.01*	0.826	0.000	9.07	12.96
	Sever	-0.13	0.990	0.990	-2.46	2.19
Sever	Ușor	11.15*	1.172	0.000	8.39	13.90
	Mediu	0.13	0.990	0.990	-2.19	2.46

Notă: Î – interval de încredere; p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Valoarea vârstei la pacienții cu gradul de severitate mediu și gradul de severitate sever este fără semnificații statistice ( $p = 0.990$ ), diferența absolută 0.13 (Î 95%, 2.46%-2.19%) și aceste

date au fost confirmate prin analiza omogenității din loturile cercetate (Tabelul 3.3), fapt care ne permite să afirmăm înalta veridicitate a rezultatelor obținute.

**Tabelul 3.3. Analiza omogenității din loturile cercetate**

Gradul de severitate	n=501	Subsetul	
		pacienții de vârstă<60	pacienții de vârstă≥60
Ușor	93	51.20	
Mediu	348		62.22
Sever	60		62.35
<b>p</b>		1.000	0.991

Notă: n – numărul de pacienți (absolut).

Numărul articulațiilor afectate depinde de gradul de severitate a gutei: ușor  $1 \pm 1.0$  [1; 4], mediu  $8 \pm 4.0$  [3; 19], sever  $15 \pm 2.0$  [10; 20] cu diferența statistică semnificativă și de sex – pentru femei – numărul mediu al articulațiilor afectate  $7 \pm 5.0$  [1; 18] și pentru bărbați – numărul mediu al articulațiilor  $8 \pm 2.0$  [1; 20], fără diferență statistică semnificativă (Tabelul 3.4).

**Tabelul 3.4. Numărul de articulații afectate în funcție de gradul de severitate și sexul**

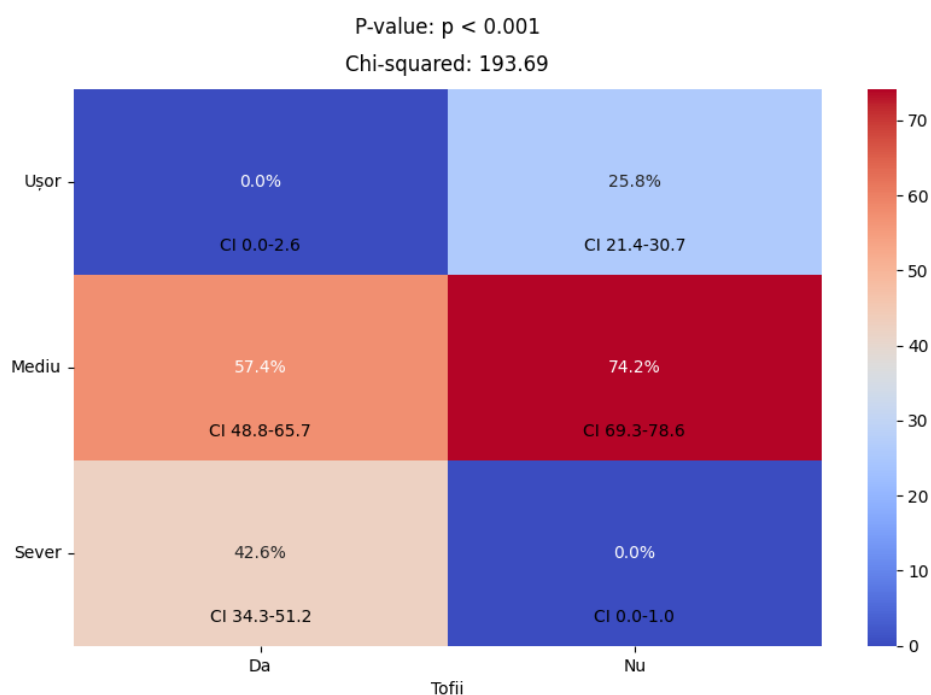
		Gradul de severitate			Sexul	
		Ușor	Mediu	Sever	F (n=78)	B (n=423)
Numărul articulațiilor afectate	Minimum	1	3	10	1	1
	Maximum	4	19	20	18	20
	Media	1	8	15	7	8
	Deviație standard	1	4	2	5	5
	Mediana	1	8	15	7	7
	Percentile 25	1	3	13	3	3
	Percentile 75	1	12	16	10	12

Notă: n – numărul de pacienți (absolut); F – femei; B – bărbați.

Prezența tofilor în funcție de gradul de severitate: gradul ușor – absența tofilor; gradul mediu – 81 (23.3%) (Î 95%, 19.1%-27.9%), gradul sever – tofii sunt identificați la toți pacienții; după sex: femei – 12 (15.4%) (Î 95%, 26.3%-35.0%).

Conform datelor prezentate, putem conchide că, odată cu avansarea în severitate a formei clinice a gutei, crește și incidența tofilor (Figura 3.3), fiind în număr mare în formele mediu (57.4%) (Î 95%, 48.8%-65.7%) și sever (42.6%) (Î 95%, 34.3%-51.2%).

Aceasta intră în concordanță cu datele literaturii de specialitate, care confirmă o strânsă legătură patogenetică dintre gută, hiperuricemia cronică, vârsta pacienților și patologiiile comorbide, îndeosebi cele renale.



**Fig. 3.3. Rata prezenței tofii în funcție de gradul de severitate în lotul studiat**

Durata medie a tratamentului în staționar a gutei cu grad ușor și mediu a fost  $7 \pm 1.0$  [5; 8] zile; sever –  $9 \pm 1.0$  [7; 10] zile. Desigur, evident e faptul că odată cu creșterea gradului de severitate a gutei, ce prevede o evoluție clinică complicată, implicarea și decompensarea funcțională a multor organe și sisteme, cu accentuarea comorbidităților – crește durata tratamentului staționar (Tabelul 3.5), care este statistic semnificativ mai mare, comparativ cu formele ușoare, prevede implicări și cheltuieli masive ale bugetului de sănătate.

**Tabelul 3.5. Statistici descriptive pentru durata tratamentului în funcție de gradul de severitate și sex biologic**

		Gradul de severitate			Sexul	
		Ușor	Mediu	Sever	F (n=78)	B (n=423)
<b>Durata tratamentului, spital (zile)</b>	<b>Minimum</b>	5	5	7	5	5
	<b>Maximum</b>	8	8	10	9	10
	<b>Media</b>	7	7	9	7	7
	<b>Deviație standard</b>	1	1	1	1	1
	<b>Mediana</b>	7	7	9	7	7
	<b>Percentile 25</b>	6	7	8	7	7
	<b>Percentile 75</b>	7	7	9	7	7

Notă: n – numărul de pacienți (absolut); F – femei; B – bărbați.

Prin prisma distribuției comorbidităților, în grupul studiat au predominat 5 patologii, dintre care HTA la 412 de pacienți (82.2%) (Î 95%, 78.7%-85.4%), OA la 412 de pacienți (82.2%) (Î 95%, 78.7%-85.4%), pancreatita cronică la 402 de pacienți (80.2%) (Î 95%, 76.6%-83.5%),

cardiopatia ischemică la 390 de pacienți (77.8%) (Î 95%, 74.1%-81.3%) și spondiloartritele degenerative la 388 de pacienți (77.4%) (Î 95%, 73.6%-80.9%) (Tabelul 3.6).

Afectarea rinichilor la pacienții cercetați s-a manifestat prin prezența nefropatiei tubulo-interstițiale cronice la 316 de pacienți (63.1%) (Î 95%, 58.8%-67.2%) și/sau nefrolitiază la 196 de pacienți (39.1%) (Î 95%, 34.9%-43.4%). Prezența dislipidemiilor este identificată la 236 de pacienți (47.1%) (Î 95%, 42.8%-51.5%); alte aspecte ale dereglărilor respective sunt prezența obezității la 126 de pacienți (25.1%) (Î 95%, 21.5%-29.1%) și steatoza hepatică (cu semne USG) la 129 de pacienți (25.7%) (Î 95%, 22.1%-29.7%), prezența diabetului zaharat de tip 2 la 90 de pacienți (18%) (Î 95%, 14.8%-21.5%). În studiul nostru, la 49 de pacienți (9.8%) (Î 95%, 7.4%-12.6%), pe lângă gută, a fost prezentă artrita psoriazică (Tabelul 3.6).

**Tabelul 3.6. Distribuția comorbidităților la grupul de pacienți cu gută**

Nosologie	n=501	%	Î 95%, limita de jos	Î 95%, limita de sus
Hipertensiunea arterială	412	82.2	78.7	85.4
Osteoartrită	412	82.2	78.7	85.4
Pancreatită cronică	402	80.2	76.6	83.5
Cardiopatie ischemică	390	77.8	74.1	81.3
Spondiloartrită degenerativă	388	77.4	73.6	80.9
Nefropatie tubulo-interstițială cronică	316	63.1	58.8	67.2
Dislipidemie	236	47.1	42.8	51.5
Nefrolitiază	196	39.1	34.9	43.4
Steatoza hepatică	129	25.7	22.1	29.7
Obezitate	126	25.1	21.5	29.1
Diabet zaharat de tip 2	90	18.0	14.8	21.5
Artrită psoriazică	49	9.8	7.4	12.6

Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

După distribuția unităților nosologice din categoria comorbidităților (Tabelul 3.7) la grupul de pacienți cu gută examinat, în funcție de sex, diferența statistică semnificativă se observă după două patologii: obezitatea mai frecventă la femei – 31 (39.7%) (Î 95%, 29.4%-50.8%) decât la bărbați – 95 (22.5%) (Î 95%, 18.7%-26.6%) ( $\chi^2=10.452$ , gl=1, p=0.001), dar nefrolitiază mai des prezentă la bărbați – 174 (41.1%) (Î 95%, 36.5%-45.9%) și la femei – 22 (28.2%) (Î 95%, 19.1%-38.8%) ( $\chi^2=4.623$ , gl=1, p=0.032). Este important de a menționa, că uneori, prezența nefrolitiază la bărbați este un semn primar în cadrul dereglărilor purinice.

**Tabelul 3.7. Distribuirea comorbidităților la grupul de pacienți cu gută în funcție de sex**

Nosologie	Sexul								$\chi^2$
	Femei (n=78)				Bărbați (n=423)				
	n	%	ÎÎ 95%, limita de jos	ÎÎ 95%, limita de sus	n	%	ÎÎ 95%, limita de jos	ÎÎ 95%, limita de sus	
<b>Diabet zaharat de tip 2</b>	20	25.6%	17.0%	36.1%	70	16.5%	13.2%	20.3%	3.695
<b>Hipertensiune arterială</b>	62	79.5%	69.6%	87.3%	350	82.7%	78.9%	86.1%	0.478
<b>Cardiopatie ischemică</b>	58	74.4%	63.9%	83.0%	332	78.5%	74.4%	82.2%	0.651
<b>Steatoză hepatică</b>	24	30.8%	21.4%	41.6%	105	24.8%	20.9%	29.1%	1.218
<b>Nefropatie tubulo-interstițială cronică</b>	56	71.8%	61.2%	80.9%	260	61.5%	56.8%	66.0%	3.017
<b>Nefrolitiază</b>	22	28.2%	19.1%	38.8%	174	41.1%	36.5%	45.9%	4.623
<b>Dislipidemie</b>	36	46.2%	35.4%	57.2%	200	47.3%	42.6%	52.0%	0.034
<b>Artrită psoriazică</b>	11	14.1%	7.7%	23.1%	38	9.0%	6.5%	12.0%	1.956
<b>Spondiloartrită degenerativă</b>	62	79.5%	69.6%	87.3%	326	77.1%	72.9%	80.9%	0.221
<b>Osteoartrită</b>	63	80.8%	71.0%	88.3%	349	82.5%	78.7%	85.9%	0.136
<b>Pancreatită cronică</b>	67	85.9%	76.9%	92.3%	335	79.2%	75.1%	82.9%	1.865
<b>Obezitate</b>	31	39.7%	29.4%	50.8%	95	22.5%	18.7%	26.6%	10.452

Notă: ÎÎ – interval de încredere;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; n – numărul de pacienți (absolut); % - numărul de pacienți în procente.

Alte unități nosologice cercetate nu prezintă o diferență statistică semnificativă în funcție de sex, fiind distribuită după cum urmează: pancreatită cronică – 67 (85.9%) de femei (ÎÎ 95%, 76.9%- 92.3%) și 335 (79.2%) de bărbați (ÎÎ 95%, 75.15%-82.9%) ( $\chi^2=1.865$ , gl=1, p=0.172), HTA – 62 (79.5%) de femei (ÎÎ 95%, 69.6%-87.3%) și 350 (82.7%) de bărbați (ÎÎ 95%, 78.9%-86.1%) ( $\chi^2=0.478$ , gl=1, p=0.489), osteoartrită – 63 (80.8%) de femei (ÎÎ 95%, 71.0%-88.3%) și 349 (82.5%) de bărbați (ÎÎ 95%, 78.7%-85.9%) ( $\chi^2=0.136$ , gl=1, p=0.712), spondiloartrite degenerative – 62 de femei (79.5%) (ÎÎ 95%, 69.6%-87.3%) și 326 de bărbați (77.1%) (ÎÎ 95%, 72.9%-80.9%) ( $\chi^2=0.221$ , gl=1, p=0.639), cardiopatie ischemică – 58 de femei (74.4%) (ÎÎ 95%, 63.9%-83.0%) și 332 de bărbați (78.5%) (ÎÎ 95%, 74.4%-82.2%) ( $\chi^2=0.651$ , gl=1, p=0.420), nefropatie tubulo-interstițială cronică – 56 de femei (71.8%) (ÎÎ 95%, 61.2%-80.9%) și 260 de bărbați (61.5%) (ÎÎ 95%, 56.8%-66.0%) ( $\chi^2=3.017$ , gl=1, p=0.082), dislipidemie – 36 de femei



(46.2%) (Î 95%, 35.4%-57.2%) și 200 de bărbați (47.2%) (Î 95%, 42.6%-52.0%) ( $\chi^2=0.034$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.855$ ), steatoză hepatică – 24 de femei (30.8%) (Î 95%, 21.4%-41.6%) și 105 de bărbați (24.8%) (Î 95%, 20.9%-29.1%) ( $\chi^2=1.218$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.270$ ), diabet zaharat de tip 2 – 20 de femei (25.6%) (Î 95%, 17.0%-36.1%) și 70 de bărbați (16.5%) (Î 95%, 13.2%-20.3%) ( $\chi^2=3.695$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.055$ ). Noi am evidențiat prezența DZ de tip 2 în 42.1% și o încălcare a metabolismului carbohidraților în 57.4% din cazuri. O astfel de incidență ridicată a diabetului zaharat de tip 2 și a condițiilor sale anterioare (toleranță scăzută la glucoză) ar trebui să stea la baza corectării agresive a factorilor provocatori al acestei boli și a diagnosticării sale în timp util. În plus, prezența DZ de tip 2 crește riscul de a dezvolta boli cardiovasculare legate de ateroscleroză [155].

După distribuirea unităților nosologice din categoria comorbidităților (Tabelul 3.7) la grupul de pacienți cu gută examinat, în funcție de sex, diferența statistică semnificativă se observă după două patologii: obezitatea care este prezentă la femei 31 (39.7%) (Î 95%, 29.4%-50.8%) mai frecvent decât la bărbați 95 (22.5%) (Î 95%, 18.7%-26.6%) ( $\chi^2=10.452$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.001$ ), dar prezența nefrolitiazii mai des atestată la bărbați – 41.1%, iar la femei – 28.2% ( $\chi^2=4.623$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.032$ ).

Distribuția comorbidităților în funcție de severitatea leziunilor, reprezentată în 3 grade (ușor, mediu, sever) (Anexa 6), a evidențiat frecvența relativ mai mare ( $\chi^2=11.690$ ,  $gl=2$ ,  $p=0.003$ ) a nefropatiei tubulo-interstițiale cronice la 48 (80.0%) de pacienți cu grad sever (Î 95%, 68.6%-88.6%) față de cei cu grad ușor – 49 (52.7%) de pacienți (Î 95%, 42.6%-62.6%) de pacienți sau mediu – 219 (62.9%) de pacienți (Î 95%, 57.8%-67.9%). Frecvența nefrolitiazii relativ mai mare pentru gradul mediu – 111 (31.9%) de pacienți (Î 95%, 27.2%-36.9%), în comparație cu gradul ușor – 29 (31.2%) de pacienți (Î 95%, 22.5%-41.1) sau gradul sever – 56 (93.3%) de pacienți (Î 95%, 84.9%-97.7%). Dislipidemia este întâlnită mai des la grad mediu – 138 (39.7%) de pacienți (Î 95%, 34.6%-44.9%), urmat de gradul sever – 56 (93.3%) de pacienți (Î 95%, 84.9%-97.7%) și gradul ușor – 42 (45.2%) de pacienți (Î 95%, 35.3%-55.3%). Osteoartrita a fost depistată mai des la gradul de severitate mediu – 284 (81.6%) de pacienți (Î 95%, 77.3%-85.4%), gradul ușor este însoțit de osteoartrită – la 68 (73.1%) de pacienți (Î 95%, 63.5%-81.3%), iar gradul sever – numai la 60 (11.9%) de pacienți (Î 95%, 8.4%-23.9%) (Anexa 6). Celelalte patologii: DZ de tip 2, pancreatită cronică, obezitatea, steatoza hepatică, HTA, cardiopatia ischemică, artrita psoriazică, spondilopatia degenerativă – nu au manifestat o diferență statistică semnificativă după gradul de severitate (Anexa 6).

Observarea pacienților noștri a arătat că gută, independent de alți factori provocatori, a crescut probabilitatea de infarct miocardic cu 24.6%, ceea ce explicăm prin influența HU. La fel,

am observat că atunci când se utilizează un model multivariant se ia în considerare ajustarea pentru vârstă, hipertensiunea arterială, dislipidemie, capacitatea funcțională afectată a rinichilor, DZ de tip 2, consumul de alcool, fumatul și indicele de masă corporală (IMC).

Astfel, s-a constatat că, în cazul gutei, riscul de a dezvolta ICC și disfuncție sistolică ventriculară stângă a fost crescut, iar atunci când s-a combinat guta cu insuficiența cardiacă, s-a observat o creștere a mortalității pacienților și prin acest fapt putem să explicăm rata pacienților cu grad sever mai mică decât a celor cu grad mediu de severitatea gutei.

### 3.2. Studiarea incidenței maladiilor dismetabolice, cardiovasculare, a afectărilor renale, osteoarticulare la pacienții cercetați

#### Maladiile dismetabolice

Principalele componente ale SM includ, în prezent, obezitatea abdominală, afectarea metabolismului lipidelor și al carbohidraților, hipertensiunea arterială și insulinoresistența.

**Tabelul 3.8. Componentele sindromului metabolic la pacienți cu gută în funcție de gradul de severitate**

	Gradul de severitate												$\chi^2$ , gl=2, p
	Ușor				Mediu				Sever				
	n	%	IÎ 95%, limita de ias	IÎ 95%, limita de sus	n	%	IÎ 95%, limita de ias	IÎ 95%, limita de sus	n	%	IÎ 95%, limita de ias	IÎ 95%, limita de sus	
<b>Diabet zaharat de tip 2</b>	15	16.1	9.7	24.6	68	19.5	15.6	23.9	7	11.7	5.4	21.5	$\chi^2=2.414$ gl=2 p=0.299
<b>Dislipidemie</b>	42	45.2	35.3	55.3	138	39.7	34.6	44.9	56	93.3	84.9	97.7	$\chi^2=59.354$ gl=2 p=0.000
<b>Obezitate</b>	26	28.0	19.6	37.6	87	25.0	20.7	29.7	13	21.7	12.7	33.3	$\chi^2=0.780$ gl=2 p=0.687

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate; p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student; n – numărul de pacienți (absolut).

După distribuirea unităților nosologice din componentele sindromului metabolic (Tabelul 3.8) la grupul de pacienți cu gută examinat, după gradul de severitate, diferența statistică semnificativă se observă în dislipidemiile ( $\chi^2=59.354$ , gl=2, p=0.000) cu predominarea în gradul mediu – 138 (39.7%) (IÎ 95%, 34.6%-44.9%).

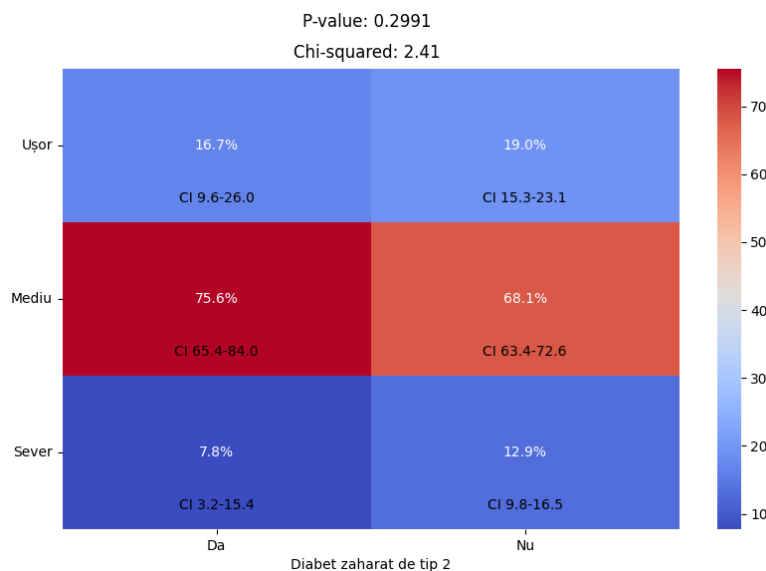
În evaluarea comparativă pentru comorbidități cu dereglări metabolice aproape fiecare a 2-lea femeie este cu dislipidemie – 36 (46%), cu predominarea gradului mediu de severitate (ÎÎ 95%, 31.5%-56.8%). La bărbați – se observă aceeași situație – dislipidemie stabilită la 200 (47.3%) cu prevalența gradului mediu de severitate (ÎÎ 95%, 33.4%-44.5%) (Tabelul 3.9).

**Tabelul 3.9. Evaluarea comparativă pentru comorbidități cu dereglări metabolice în funcție de gradul de severitate**

		Sexul					
		F (n=78)			B (n=423)		
		Gradul de severitate			Gradul de severitate		
		Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
<b>Diabet zaharat de tip 2</b>	<b>n</b>	5	15	0	10	53	7
	<b>%</b>	27.8	26.3	0.0	13.3	18.2	12.3
	<b>ÎÎ 95%, limita de jos</b>	11.5	16.3	.	7.1	14.1	5.7
	<b>ÎÎ 95%, limita de sus</b>	50.6	38.7	.	22.4	23.0	22.6
<b>Steatoza hepatică</b>	<b>n</b>	5	18	1	22	69	14
	<b>%</b>	27.8	31.6	33.3	29.3	23.7	24.6
	<b>ÎÎ 95%, limita de jos</b>	11.5	20.7	3.9	20.0	19.1	14.8
	<b>ÎÎ 95%, limita de sus</b>	50.6	44.3	82.3	40.3	28.8	36.8
<b>Dislipidemie</b>	<b>n</b>	8	25	3	34	113	53
	<b>%</b>	44.4	43.9	100.0	45.3	38.8	93.0
	<b>ÎÎ 95%, limita de jos</b>	23.7	31.5	.	34.4	33.4	84.2
	<b>ÎÎ 95%, limita de sus</b>	66.8	56.8	.	56.6	44.5	97.6
<b>Pancreatită cronică</b>	<b>n</b>	15	49	3	60	228	47
	<b>%</b>	83.3	86.0	100.0	80.0	78.4	82.5
	<b>ÎÎ 95%, limita de jos</b>	61.9	75.3	.	69.9	73.4	71.1
	<b>ÎÎ 95%, limita de sus</b>	95.1	93.1	.	87.8	82.8	90.6
<b>Obezitate</b>	<b>n</b>	7	22	2	19	65	11
	<b>%</b>	38.9	38.6	66.7	25.3	22.3	19.3
	<b>ÎÎ 95%, limita de jos</b>	19.4	26.8	17.7	16.6	17.8	10.7
	<b>ÎÎ 95%, limita de sus</b>	61.7	51.5	96.1	36.0	27.4	30.9

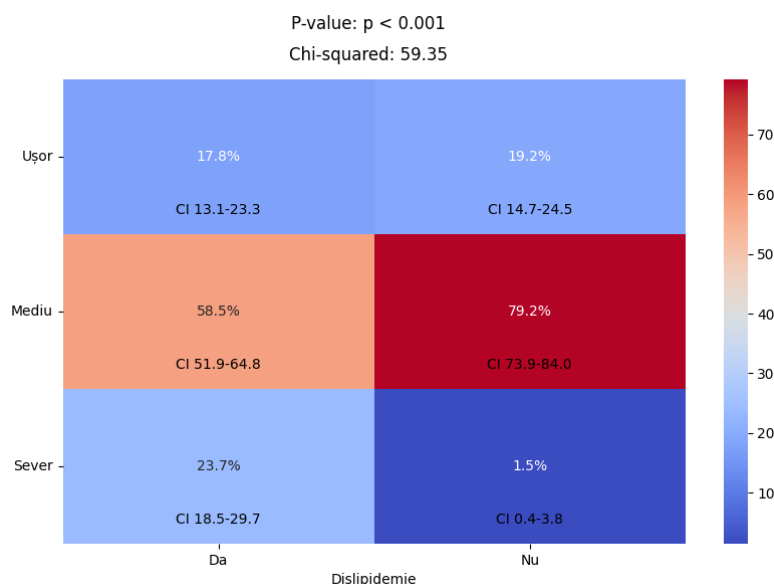
Notă: ÎÎ – interval de încredere; F – femei, B – bărbați; n – numărul de pacienți (absolut).

Frecvența detectării componentelor individuale ale SM la pacienții cu gută este, de asemenea, destul de mare și a făcut posibilă diagnosticarea SM în 68% de cazuri, insulinoresistența – în 67% de cazuri, DZ de tip 2 – în 18% de cazuri, printre care a predominat gradul de severitate mediu (Figura 3.4).



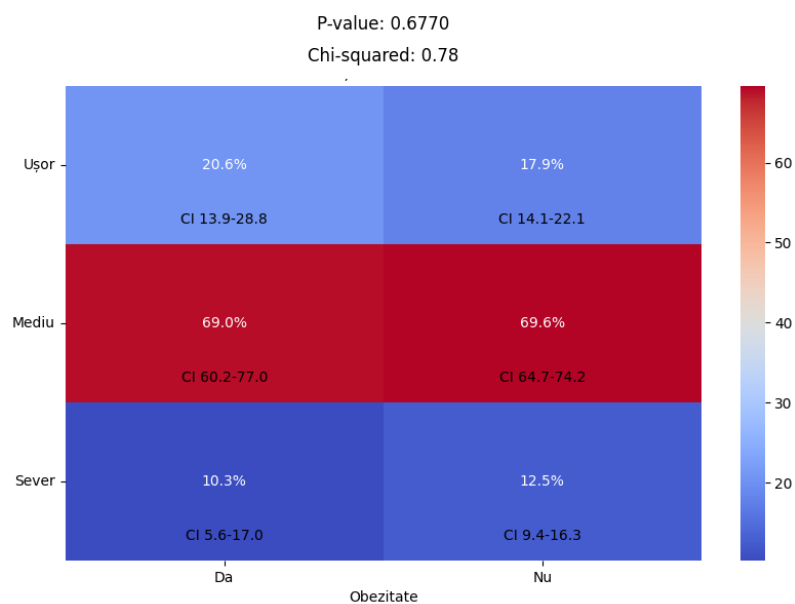
**Fig. 3.4. Repartizarea gradului de severitate a diabetului zaharat de tip 2 printre pacienții incluși în studiu**

Conform datelor noastre, la cei mai tineri pacienți cu gută (până la 40 de ani) a fost detectat cel mai înalt grad de severitate a hipertrigliceridemiei (Figura 3.5), provocând, în pofida creșterii cu vârsta a frecvenței HTA.



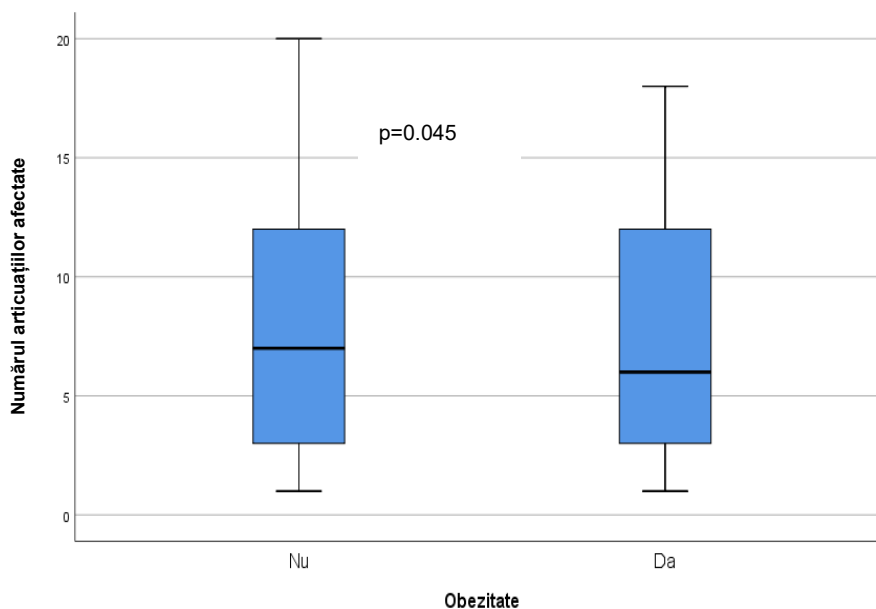
**Fig. 3.5. Repartizarea gradului de severitate a dislipidemiei printre pacienții incluși în studiu**

Se observă, aceeași tendință, la pacienți cu gută (până la 40 de ani) și prezența obezității (Figura 3.6) cu înalt grad de severitate, provocând, în pofida creșterii cu vârsta a frecvenței DZ de tip 2, absența diferențelor de vârstă în frecvența detectării SM și a insulinorezistenței.



**Fig. 3.6. Repartizarea gradului de severitate a obezității printre pacienții incluși în studiu**

Corelarea numărului articulațiilor afectate cu gradul de severitate a obezității a demonstrat o interdependență strictă și semnificativă între aceste valori. Astfel, obezitatea a avut un rol important în calitate de factor provocator pentru o evoluție nefastă a gutei cu tendința spre o expresie poliarticulară (Figura 3.7).



**Fig. 3.7. Numărul mediu de articulații afectate în gută și gradul de severitate a obezității la pacienții incluși în studiu**

### **Maladiile cardiovasculare**

O altă boală care afectează evoluția gutei este HTA. Conform rezultatelor studiului realizat de către noi, HTA a fost detectată la 82.2% dintre pacienții cu gută (Tabelul 3.10).

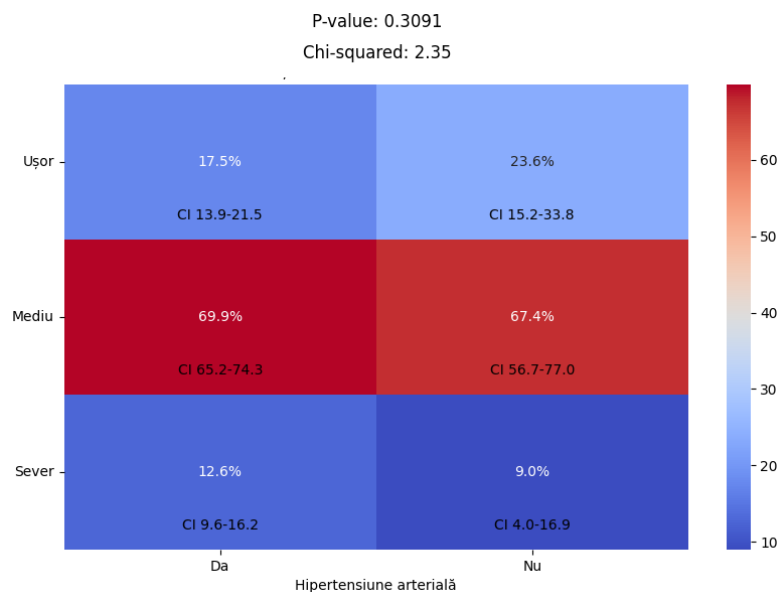
Am comparat, după sex și gradul de severitate, prezența HTA și a cardiopatiei ischemice. La femei, predomină HTA de grad mediu – 45 (78.9%) de pacienți (ÎÎ 95%, 67.1%-87.9%), urmat de HTA de grad ușor – la 14 (77.8%) de pacienți (ÎÎ 95%, 55.4%-92.0%), de grad sever HTA este prezentă la toți pacienții – 3 (100%). La bărbați cele mai frecvente cazuri sunt de HTA, gradul mediu – la 243 (83.5%) de pacienți (ÎÎ 95%, 78.9%-87.4%), ca și la femei, urmate de cele de grad sever – 49 (86.0%) de pacienți (ÎÎ 95%, 75.3%-93.1%) și de grad ușor – 58 (77.3%) de pacienți (ÎÎ 95%, 66.9%-8.7%) ce coincide cu datele urmărite la femei. Cardiopatia ischemică la femei și la bărbați, în toate gradele de severitate, coincide cu prezența HTA (Tabelul 3.10).

**Tabelul 3.10. Evaluarea comparativă a comorbidităților cardiovasculare în funcție de gradul de severitate**

		Sexul					
		F (n=78)			B (n=423)		
		Gradul de severitate			Gradul de severitate		
		Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
<b>Hipertensiune arterială</b>	n	14	45	3	58	243	49
	%	77.8%	78.9%	100.0%	77.3%	83.5%	86.0%
	ÎÎ 95%, limita de jos	55.4%	67.1%		66.9%	78.9%	75.3%
	ÎÎ 95%, limita de sus	92.0%	87.9%		85.7%	87.4%	93.1%
<b>Cardiopatie ischemică</b>	n	11	44	3	54	232	46
	%	61.1%	77.2%	100.0%	72.0%	79.7%	80.7%
	ÎÎ 95%, limita de jos	38.3%	65.1%		61.1%	74.8%	69.1%
	ÎÎ 95%, limita de sus	80.6%	86.6%		81.2%	84.0%	89.3%

Notă: ÎÎ – interval de încredere, n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente, F – femei; B – bărbați.

Apariția HTA în gută poate fi asociată atât cu prezența factorilor de risc tradiționali al HTA, cât și cu influența HU (Tabelul 3.11, Figura 3.8).



**Fig. 3.8. Repartizarea gradului de severitate a hipertensiunii arteriale la pacienții incluși în studiu**

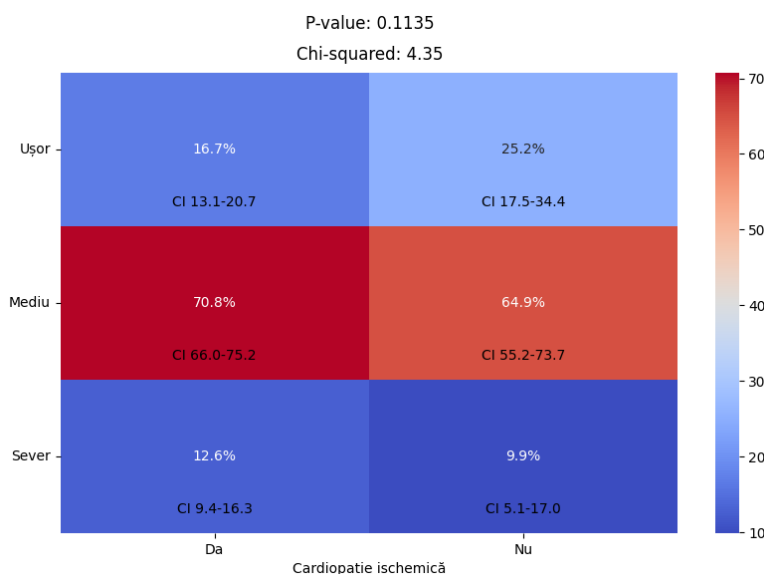
Pacienții cu comorbidități cardiovasculare și, îndeosebi, cu cardiopatie ischemică au prezentat evoluții mai grave ale gutei exprimate prin grade medii și severe ale inflamației generalizate cu evoluții poliarticulare (Tabelul 3.11, Figura 3.9).

**Tabelul 3.11. Prezența hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice la pacienții cu gută în funcție de gradul de severitate**

	Gradul de severitate												$\chi^2$ , gl=2, p
	Ușor				Mediu				Sever				
	n	%	Îf 95%, limita de jos	Îf 95%, limita de sus	n	%	Îf 95%, limita de jos	Îf 95%, limita de sus	n	%	Îf 95%, limita de jos	Îf 95%, limita de sus	
<b>Hipertensiune arterială</b>	72	77.4	68.2	85.0	288	82.8	78.5	86.4	52	86.7	76.4	93.5	$\chi^2=2.348$ gl=2 p=0.309
<b>Cardiopatie ischemică</b>	65	69.9	60.1	78.5	276	79.3	74.8	83.3	49	81.7	70.5	89.8	$\chi^2=4.352$ gl=2 p=0.114

Notă:  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate; p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student; n – numărul de pacienți (absolut).

Aceasta, posibil, se datorează faptului că majoritatea pacienților urmau tratament cu doze mici de Acidul acetilsalicilic și asociativ diuretic (preponderent tiazidic – Indapamidă), ceea ce agrava semnificativ HU și, în consecință, întreaga evoluție a gutei.



**Fig. 3.9. Repartizarea gradului de severitate a cardiopatiei ischemice la pacienții incluși în studiu**

#### *Afecțiunile renale*

În studiul nostru, nefropatie tubulo-interstițială cronică a fost prezent mai des la femei – 56 (71.8%) decât la bărbați – 260 (61.7%), dar frecvența nefrolitiazii a fost aproape dublu la bărbații cu gută decât la femei – 174 (41.1%) de bărbați și 22 (28.2%) de femei, după ecografia efectuată în timpul examinării pacienților cu gută (Tabelul 3.12).

**Tabelul 3.12. Evaluarea comparativă pentru comorbidități renale în funcție de gradul de severitate**

		Sexul					
		F (n=78)			B (n=423)		
		Gradul de severitate			Gradul de severitate		
		Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
<b>Nefropatie tubulo-interstițială cronică</b>	<b>n</b>	10	44	2	39	175	46
	<b>%</b>	55.6%	77.2%	66.7%	52.0%	60.1%	80.7%
	<b>Î 95%, limita de jos</b>	33.2%	65.1%	17.7%	40.8%	54.4%	69.1%
	<b>Î 95%, limita de sus</b>	76.3%	86.6%	96.1%	63.1%	65.6%	89.3%
<b>Nefrolitiază</b>	<b>n</b>	4	15	3	25	96	53
	<b>%</b>	22.2%	26.3%	100.0%	33.3%	33.0%	93.0%
	<b>Î 95%, limita de jos</b>	8.0%	16.3%	.	23.5%	27.8%	84.2%
	<b>Î 95%, limita de sus</b>	44.6%	38.7%	.	44.5%	38.5%	97.6%

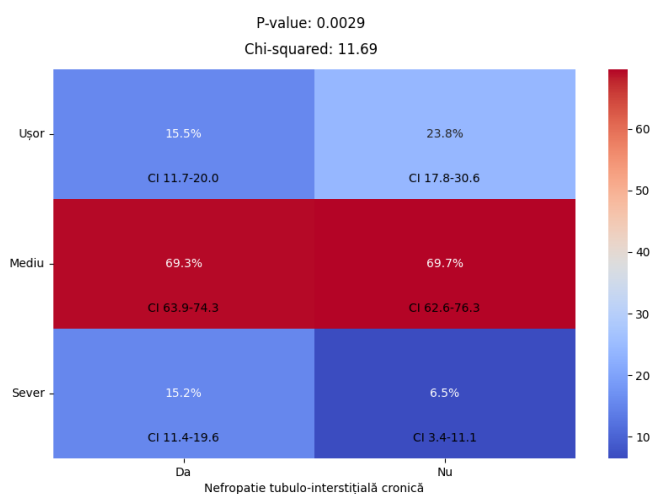
Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente; F – femei; B – bărbați.



Frecvența detectării BCR la pacienții cu gută, urmărită în studiul nostru, a fost de 48%.

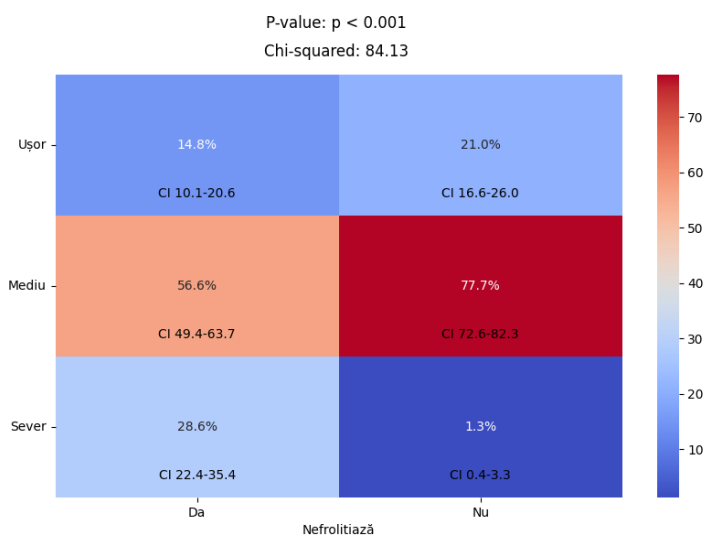
S-a observat că pacienții cu gută și BCR au fost mai în vârstă, au avut o durată mai lungă și un indice mai mare de severitate a bolii, au avut adesea o evoluție cronică în comparație cu pacienții cu gută fără BCR.

Un efect nedorit asupra capacității funcționale a rinichilor, în special cu tulburările sale deja existente, conform datelor noastre, de asemenea, s-a exercitat prin administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și Colchicină haotic și nerațional care tot a influențat asupra formării nefropatiei tubulo-interstițială cronică, cu prezența mai mult în gradul mediu de severitate – 69.3% (Figura 3.10).



**Fig. 3.10. Repartizarea gradului de severitate a nefropatiei tubulo-interstițială cronică la pacienții incluși în studiu**

Prezența nefrolitiazii mai frecvent în gradul mediu de severitate – 56.6%, în comparație cu gradul ușor – 14.8% și gradul sever – 28.6% (Figura 3.11).



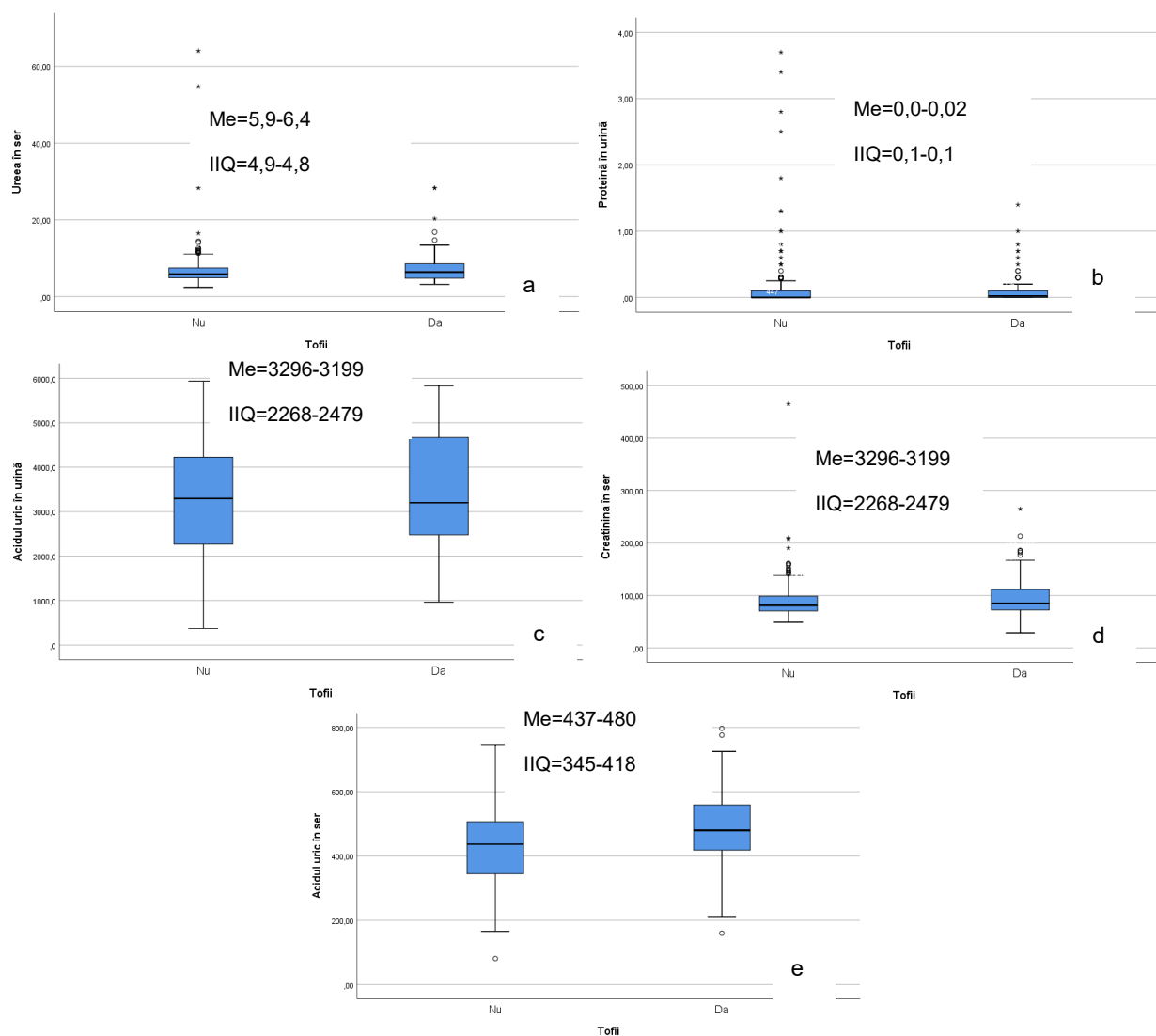
**Fig. 3.11. Repartizarea gradului de severitate a nefrolitiazii la pacienții incluși în studiu**

Funcția excretoare de azot a rinichilor a scăzut odată cu vârsta pacienților, iar durata bolii a crescut. Această scădere este corelată cu indicele de severitate a gutei și componentele sale (numărul de articulații afectate, tofi și durata ultimei exacerbări), precum și cu nivelul hemoglobinei din sânge, proteina C-reactivă și VSH (Tabelul 3.13).

**Tabelul 3.13. Prezența afecțiunilor renale la decompensarea procesului gutos**

		Tofii	
		Nu	Da
Ureea în ser (mmol/L)	Minimum	2.40	3.20
	Maximum	64.00	28.30
	Media	6.75	7.29
	Deviație standard	4.61	3.83
	Mediana	5.90	6.40
	Percentile 25	4.90	4.80
	Percentile 75	7.50	8.57
Proteina în urină (g/24 ore)	Minimum	0.00	0.00
	Maximum	3.70	2.00
	Media	0.12	0.12
	Deviație standard	0.38	0.25
	Mediana	0.00	0.02
	Percentile 25	0.00	0.00
	Percentile 75	0.10	0.10
Creatinina în ser (mmol/L)	Minimum	48.80	28.90
	Maximum	464.90	264.90
	Media	87.44	96.49
	Deviație standard	31.07	35.10
	Mediana	80.95	85.20
	Percentile 25	70.40	72.20
	Percentile 75	98.30	111.20
Acidul uric în ser (mcmol/L)	Minimum	81.00	160.00
	Maximum	747.00	797.00
	Media	432.70	480.02
	Deviație standard	119.96	117.64
	Mediana	437.00	480.00
	Percentile 25	345.00	418.30
	Percentile 75	506.50	559.00
Acidul uric în urină (g/24 de ore)	Minimum	372.0	965.0
	Maximum	5936.0	5835.0
	Media	3269.9	3363.6
	Deviație standard	1256.1	1224.9
	Mediana	3296.0	3199.0
	Percentile 25	2268.0	2479.0
	Percentile 75	4225.5	4671.0

În plus, a existat o deteriorare a funcției uricozurice a rinichilor (uricozurie zilnică, clearance-ul AU) (Figura 3.12) la pacienții cu gută, corelând cu vârsta pacienților, durata gutei, indicele severității sale, prezența SM.



**Fig. 3.12. Valoarea medie ureei serice (a), proteinuriei (b), acidul uric în urină (c), creatininei serice (d), acidului uric seric (e) și prezența tofilor**

La fel, am constatat faptul că printre pacienții incluși în studiul nostru, conform conceptelor moderne, afectarea funcției renale se poate datora și prezenței HTA, hiperlipidemiei, DZ de tip 2.

### ***Maladiile osteoarticulare***

În studiul nostru de caz, antecedentele de atacuri gutoase în site-uri comune individuale au fost asociate cu prezența clinică de OA după ajustarea pentru vârstă, sex, IMC și utilizarea diureticelor în prealabil. În special, prima articulație metatarsofalangiană, planta, genunchiul și articulația interfalangiană distală a degetului care a fost afectată de atacurile gutoase au avut o

probabilitate de 2.1 ori, 2.9 ori, de 3.1 ori și de 12.7 ori mai mare de a avea OA concomitentă care a fost definită clinic. La fel, folosind același set de date, putem raporta că articulațiile afectate de artrita gutoaasă au fost mai susceptibile de a manifesta simptome cronice, precum durerea în OA.

În studiul nostru OA la femei a fost prezent – 63 (80.1%) de cazuri, cu predominarea în gradul mediu de severitate (ÎÎ 95%, 61.7%-87.9%), la bărbați – 349 (82.5%) de cazuri, cu predominarea – gradul mediu de severitate (ÎÎ 95%, 77.4%-86.2%) (Tabelul 3.14, Figura 3.13).

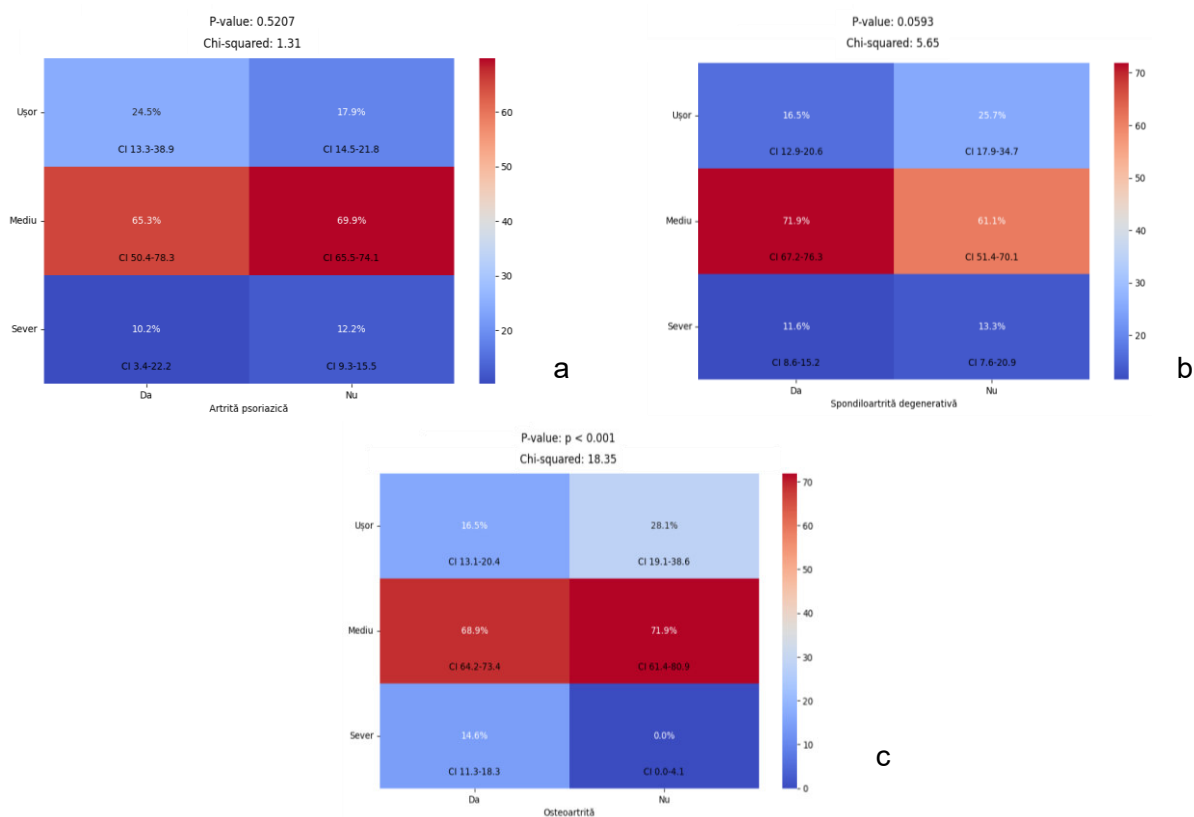
Noi am examinat și prezența artritei psoriazice (APs) – la femei – gradul mediu este însoțit de APs în 8 (14%) cazuri (ÎÎ 95%, 6.9%-24.7%), gradul ușor – la 2 (11.1%) femei (ÎÎ 95%, 2.4%-31.1%) și un caz de APs la gradul sever de gută. La bărbați – APs, la fel ca și la femei – gradul mediu de severitate a gutei – la 24 (8.2%) de bărbați (ÎÎ 95%, 5.5%-11.8%), gradul sever – la 4 (7%) bărbați (ÎÎ 95%, 2.4%-15.8%) (Tabelul 3.14, Figura 3.13).

S-a depistat că spondiloartrită degenerativă, a cărei prezență la pacienții cu gută, la bărbați a fost prezent – 326 (77.1%), cu predominarea gradul mediu de severitate (ÎÎ 95%, 75.9%-85.0%), la femei – 62 (79.5%), tot cu predominarea, ca și la bărbați, gradul mediu de severitate (ÎÎ 95%, 65.1%-86.6%) (Tabelul 3.14, Figura 3.13).

**Tabelul 3.14. Evaluarea comparativă a patologiilor comorbide osteoarticulare în funcție de gradul de severitate al gutei**

		Sexul					
		F (n=78)			B (n=423)		
		Gradul de severitate			Gradul de severitate		
		Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Artrită psoriazică	n	2	8	1	10	24	4
	%	11.1%	14.0%	33.3%	13.3%	8.2%	7.0%
	ÎÎ 95%, limita de jos	2.4%	6.9%	3.9%	7.1%	5.5%	2.4%
	ÎÎ 95%, limita de sus	31.1%	24.7%	82.3%	22.4%	11.8%	15.8%
Spondiloartrită degenerativă	n	15	44	3	49	235	42
	%	83.3%	77.2%	100.0%	65.3%	80.8%	73.7%
	ÎÎ 95%, limita de jos	61.9%	65.1%	.	54.1%	75.9%	61.3%
	ÎÎ 95%, limita de sus	95.1%	86.6%	.	75.4%	85.0%	83.7%
Osteoartrită	n	15	45	3	53	239	57
	%	83.3%	78.9%	100.0%	70.7%	82.1%	100.0%
	ÎÎ 95%, limita de jos	61.9%	67.1%	.	59.7%	77.4%	.
	ÎÎ 95%, limita de sus	95.1%	87.9%	.	80.0%	86.2%	.

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % - numărul de pacienți în procente; F – femei; B – bărbați.



**Fig. 3.13. Repartizarea gradului de severitate cu patologii osteoarticulare (artrită psoriazică (a), spondiloartrită degenerativă (b), osteoartrită (c) la pacienții incluși în studiu**

Pacienții din studiul nostru a avut combinație între maladiile osteoarticulare: gută+OA, gută+OA+APs, gută+OA+APs+Spondiloartrită degenerativă sau alte combinații între maladii care influențează la activitatea fizică cu scăderea calității vieții.

### ***Tratamentul medicamentos***

Administrarea și repartizarea medicamentelor conform gradului de severitate la pacienții studiați cu gută: pentru cuparea atacului acut de gută, pacienții au administrat cel mai des AINS 378 (75.4%) de pacienți cu repartizarea după gradul de severitate – grad ușor 70 (75.3%) de pacienți (ÎÎ 95%, 65.8%-83.2%), grad mediu – 265 (76.1%) de pacienți (ÎÎ 95%, 71.5%-80.4%), grad sever – 43(71.7%) de pacienți (ÎÎ 95%, 59.4%-81.9%).

Administrarea glucocorticosteroizilor la 221 (44.1%) de pacienți și a Colchicinei la 220 (43.9%) de pacienți a fost asemănătoare, fără semnificație statistică după gradul de severitate. Glucocorticosteroizii – grad ușor – 38 (40.9%) de pacienți (ÎÎ 95%, 31.3%-51.0%), grad mediu – 151 (43.4%) de pacienți (ÎÎ 95%, 38.3%-48.6%), grad sever – 32 (53.3%) de pacienți (ÎÎ 95% 40.8%-65.6%). Colchicină – grad ușor – 40 (43%) de pacienți (ÎÎ 95%, 33.3%-53.2%), grad mediu – 158 (45.4%) de pacienți (ÎÎ 95%, 40.2%-50.7%), grad sever – 22 (36.7%) de pacienți (ÎÎ 95%, 25.3%-49.3%). Pacienții au primit AINS, glucocorticosteroizi, Colchicină ca monoterapie

sau tratament complex – AINS+Colchicină, AINS+infiltrări periarticular cu glucocorticoستيروizi sau Colchicină+ infiltrări periarticular cu glucocorticoستيروizi, în funcție de gradul de severitate a gutei (Tabelul 3.15).

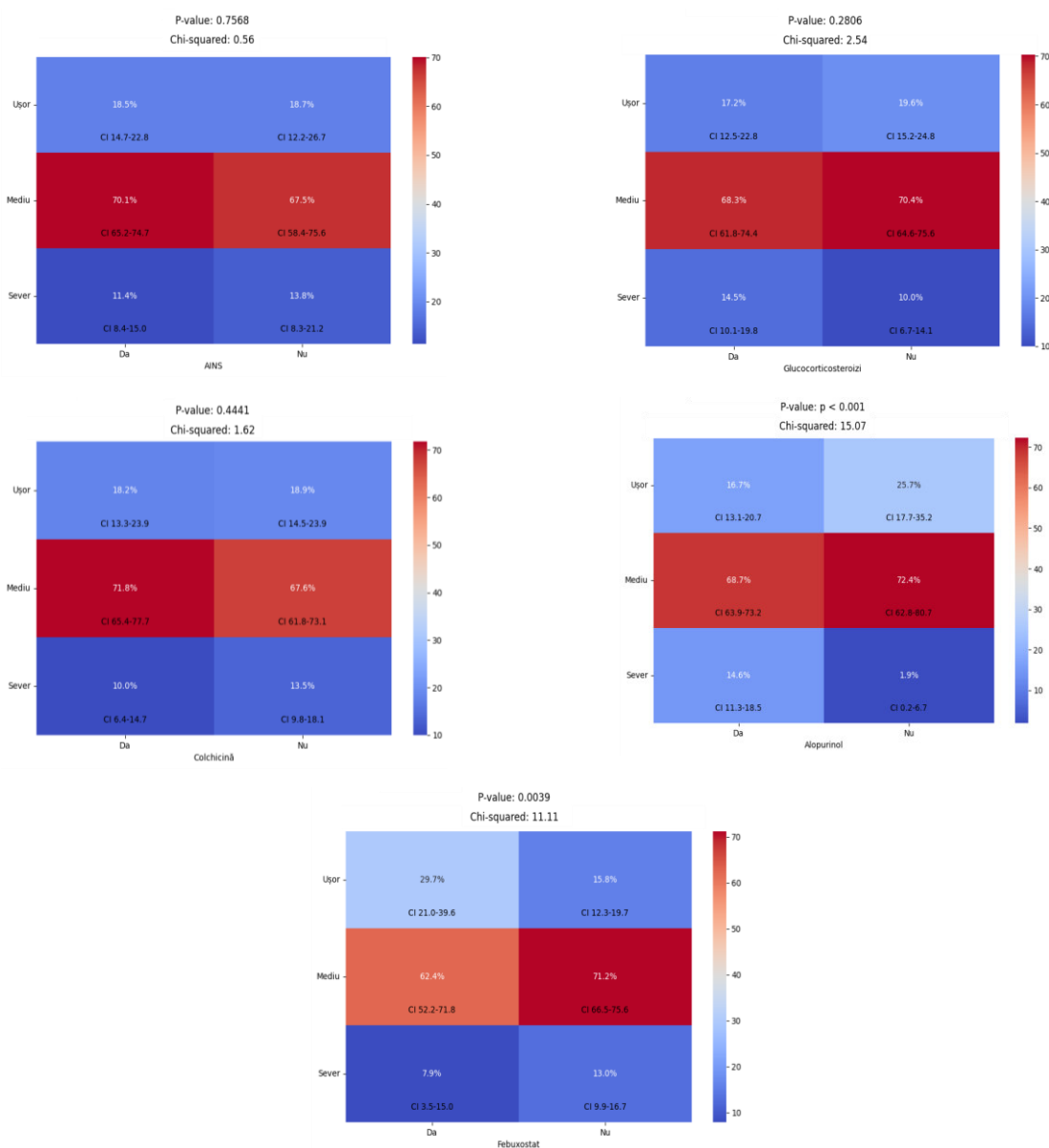
**Tabelul 3.15. Administrarea principalelor grupuri de medicamente printre pacienții studiați**

			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever
Alopurinol	Nu	n	27	76	2
		%	29.0%	21.8%	3.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	20.6%	17.7%	0.7%
		ÎÎ 95%, limita de sus	38.8%	26.4%	10.3%
	Da	n	66	272	58
		%	71.0%	78.2%	96.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	61.2%	73.6%	89.7%
		ÎÎ 95%, limita de sus	79.4%	82.3%	99.3%
Febuxostat	Nu	n	63	285	52
		%	67.7%	81.9%	86.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	57.8%	77.6%	76.4%
		ÎÎ 95%, limita de sus	76.6%	85.7%	93.5%
	Da	n	30	63	8
		%	32.3%	18.1%	13.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	23.4%	14.3%	6.5%
		ÎÎ 95%, limita de sus	42.2%	22.4%	23.6%
AINS	Nu	n	23	83	17
		%	24.7%	23.9%	28.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	16.8%	19.6%	18.1%
		ÎÎ 95%, limita de sus	34.2%	28.5%	40.6%
	Da	n	70	265	43
		%	75.3%	76.1%	71.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	65.8%	71.5%	59.4%
		ÎÎ 95%, limita de sus	83.2%	80.4%	81.9%
Glucocorticoستيروizi	Nu	n	55	197	28
		%	59.1%	56.6%	46.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	49.0%	51.4%	34.4%
		ÎÎ 95%, limita de sus	68.7%	61.7%	59.2%
	Da	n	38	151	32
		%	40.9%	43.4%	53.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	31.3%	38.3%	40.8%
		ÎÎ 95%, limita de sus	51.0%	48.6%	65.6%
Colchicină	Nu	n	53	190	38
		%	57.0%	54.6%	63.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	46.8%	49.3%	50.7%
		ÎÎ 95%, limita de sus	66.7%	59.8%	74.7%
	Da	n	40	158	22
		%	43.0%	45.4%	36.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	33.3%	40.2%	25.3%
		ÎÎ 95%, limita de sus	53.2%	50.7%	49.3%

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente; AINS – antiinflamatoare nesteroidiene.

Din grupa medicamentelor cu efect uricostatic (inhibitori xantin oxidase) la noi în Republica Moldova sunt registrate două medicamente – Alopurinol și Febuxostat. Alopurinol este compensat de 100%, iar Febuxostat este compensat parțial. Noi am observat, o tendință spre alegerea medicamentelor din partea pacienților, cu progresarea comorbidităților numărul medicamentelor care pacientul primește zi de zi este în creștere, din aceasta cauza pațienții prefer medicamentele cu compensarea de 100%.

Tratamentul cu Alopurinol este mai des utilizat de către pacienții cu gută cronică tofacee – 126 (31.8%) de pacienți (ÎÎ 95%, 27.4%-36.5%) în comparație cu Febuxostat – 23 (22.8%) de pacienți (ÎÎ 95%, 15.4%-31.6%) (Figura 3.14).



**Fig. 3.14. Frecvența utilizării medicamentelor (a – antiinflamatoarele nesteroidiene, b – glucocorticosteroizi, c – Colchicină, d – Alopurinol, e – Febuxostat) în tratamentul complex al gutei în concordanță cu severitatea expresiei clinice**

În nefrolitiază se constată aceeași situație – Alopurinol pe larg administrat – la 164 (41.4%) de pacienți (ÎÎ 95%, 36.6%-46.3%), dar Febuxostat – numai la 47 (46.5%) de pacienți (ÎÎ 95%, 37.0%-56.2%). În osteoartrită administrarea Alopurinolului este prezentă la 334 (84.3%) de pacienți (ÎÎ 95%, 80.5%-87.7%), dar a Febuxostatului – la 81 (80.2%) de pacienți (ÎÎ 95%, 71.6%-87.1%) (Tabelul 3.16).

**Tabelul 3.16. Tratamentul comparativ cu Alopurinol și Febuxostat în dependență de prezența tofilor, nefrolitiazii, osteoartritei**

			Alopurinol		Febuxostat	
			Nu	Da	Nu	Da
Tofii	Nu	n	90	270	282	78
		%	85.7	68.2	70.5	77.2
		ÎÎ 95%, limita de jos	78.1	63.5	65.9	68.4
		ÎÎ 95%, limita de sus	91.4	72.6	74.8	84.6
	Da	n	15	126	118	23
		%	14.3	31.8	29.5	22.8
		ÎÎ 95%, limita de jos	8.6	27.4	25.2	15.4
		ÎÎ 95%, limita de sus	21.9	36.5	34.1	31.6
Nefrolitiază	Nu	n	73	232	251	54
		%	69.5	58.6	62.7	53.5
		ÎÎ 95%, limita de jos	60.3	53.7	57.9	43.8
		ÎÎ 95%, limita de sus	77.7	63.4	67.4	63.0
	Da	n	32	164	149	47
		%	30.5	41.4	37.3	46.5
		ÎÎ 95%, limita de jos	22.3	36.6	32.6	37.0
		ÎÎ 95%, limita de sus	39.7	46.3	42.1	56.2
Osteoartrită	Nu	n	27	62	69	20
		%	25.7	15.7	17.3	19.8
		ÎÎ 95%, limita de jos	18.1	12.3	13.8	12.9
		ÎÎ 95%, limita de sus	34.7	19.5	21.2	28.4
	Da	n	78	334	331	81
		%	74.3	84.3	82.8	80.2
		ÎÎ 95%, limita de jos	65.3	80.5	78.8	71.6
		ÎÎ 95%, limita de sus	81.9	87.7	86.2	87.1

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

#### **Plot (Heatmap cu clasterizare)**

Plot-graficul este gruparea după clustere în funcție de parametrii clinici, de laborator (biochimici, inflamatori) și severitatea evolutivă a gutei (Anexa 8). În această hartă-model, au fost identificate separat 6 grupuri de clustere determinative în funcție de sistemul afectat de organe (gastrointestinal, endocrin, renourinar, cardiovascular și osteoarticular) și marcate prin 6 culori diferite, iar cele trei grade de severitate au fost rediate prin culori care variază de la portocaliu până la verde (conform legendei prezentate). Comparația a fost făcută în funcție de vârsta pacientului, precum și de severitatea gutei. Această comparație a demonstrat faptul că



activitatea bolii a fost direct proporțională cu numărul de articulații afectate, de vârstă, precum și de nivelul de acid uric din sânge și de metabolismul hepatic.

### **3.3. Sinteza capitolului**

Bazându-se pe datele descrise mai sus, studiul relației gutei la pacienții de diferite vârste în conjugare cu sindromul metabolic și componentele sale individuale determinarea riscului de BCV și identificarea celor mai adecvate metode de evaluare a acestuia în grupul dat de pacienți, în plus, analiza contribuției patologiei comorbide la natura sindromului articular și studiul rolului terapiei complexe în realizarea controlului adecvat al bolii în ansamblu sunt foarte relevante.

Relația dintre gradul de severitate și sex, pe de o parte, și vârstă, pe de altă parte, a fost supusă analizei factoriale de varianță. Astfel, putem concluziona despre un efect global semnificativ ( $F(5)=38.906$ ), ( $\chi^2=0.282$ ,  $p=0.001$ ), care provine în totalitate de la efectul principal al factorului – sexul ( $F=71.028$ ), ( $\chi^2=0.223$ ,  $p<0.001$ ) și al factorului – gradul de severitate ( $F=10.0$ ), ( $\chi^2=0.016$ ,  $p=0.001$ ). Așadar, interacțiunea gradul de severitate/sex prezintă o asocieră cu vârsta pacienților cu gută.

Comparațiile multiple efectuate prin procedura posthoc Tukey (corecții Bonferroni) au demonstrat semnificații statistice pentru evaluarea comparativă a vârstei între loturile cu gradul de severitate mediu și gradul de severitate maximal, comparativ cu gradul de severitate ușor ( $p<0.001$ ), diferența absolută 11.01 (Î 95%, 9.07%-12.96%) ( $p<0.001$ ), diferența absolută 11.15 (Î 95%, 8.39%-13.9%), respectiv. Valoarea vârstei la pacienții cu gradul de severitate mediu și gradul de severitate maximal fiind fără semnificații statistice ( $p=0.990$ ), diferența absolută 0.13 (Î 95%, 2.46%-2.19%) și aceste date au fost confirmate prin analiza omogenității din loturile cercetate, fapt care ne permite să afirmăm înalta veridicitate a rezultatelor obținute.

La fel, putem conchide că odată cu avansarea în severitate a formei clinice a gutei crește și incidența tofilor, fiind în număr mare în formele severe. Aceasta vine în concordanță cu datele literaturii de specialitate, care confirmă o strânsă legătură patogenetică dintre gută, hiperuricemia cronică, vârsta pacienților și patologii comorbide, îndeosebi cele renale.

Prin prisma distribuției comorbidităților în grupul studiat au predominat cinci patologii: HTA (82.2%) (Î 95%, 78.7%-85.4%), OA (82.2%) (Î 95%, 78.7%-85.4%), pancreatita cronică (80.2%) (Î 95%, 76.6%-83.5%), cardiopatia ischemică (77.8%) (Î 95%, 74.1%-81.3%) și spondilopatia degenerativă (77.4%) (Î 95%, 73.6%-80.9%).

Afectarea rinichilor la pacienții cercetați a fost confirmată de prezența nefropatiei tubulo-interstițiale cronice (63.1%) (Î 95%, 58.8%-67.2%) și/sau a nefrolitiazii (39.1%) (Î 95%, 34.9%-43.4%). Prezența dislipidemiilor este în 47.1% (Î 95%, 42.8%-51.5%) de cazuri, iar alte aspecte ale dereglărilor respective au fost prezența obezității la 25.1% (Î 95%, 21.5%-29.1%)

dintre pacienți și doar 25.7% dintre pacienți (Î 95%, 22.1%-29.7%) sunt cu semne USG de steatoză hepatică și 18% dintre pacienți prezintă prezența DZ de tip 2 (Î 95%, 14.8%-21.5%).

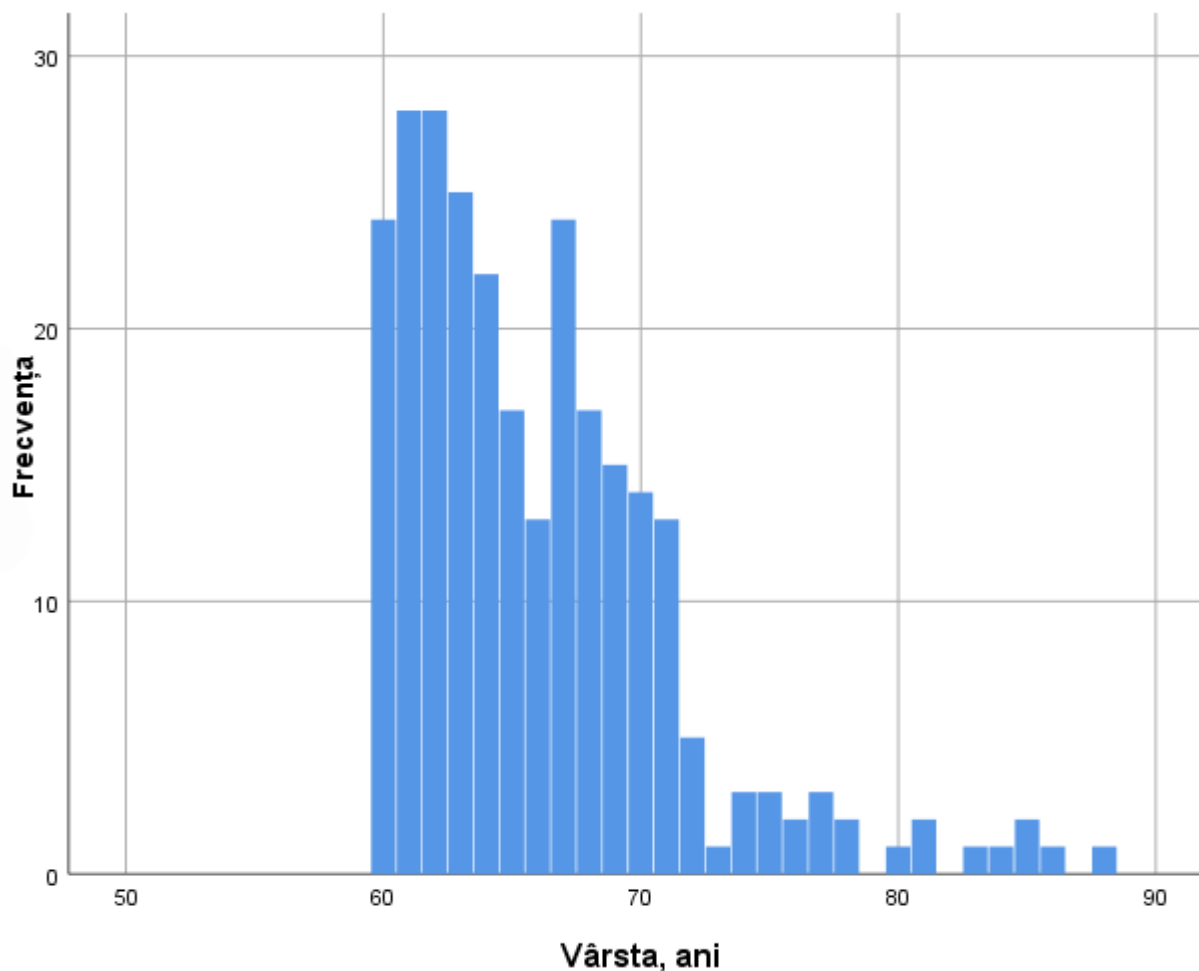
În studiul nostru, la 49 (9.8%) de pacienți (Î 95%, 7.4%-12.6%), pe lângă gută, a fost prezentă APs. Pancreatita cronică (80.2%) (Î 95%, 76.6%-83.5%) și/sau steatoza hepatică (25.7%) (Î 95%, 22.1%-29.7%) diagnosticate la pacienții implicați în studiu denotă implicarea tractului gastrointestinal. După distribuirea unităților nosologice din categoria patologiilor comorbide în grupul examinat de pacienți cu gută, în funcție de sex, diferența statistică semnificativă se observă după două patologii: obezitatea care afectează mai frecvent femeile – 39.7% în comparație cu bărbații – 22.5% ( $\chi^2=10.452$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.001$ ), dar prezența nefrolitiazii este identificată mai des la bărbați – 41.1%, iar la femei – 28.2% ( $\chi^2=4.623$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.032$ ).

Este necesar de a menționa, că odată cu creșterea gradului de severitate a gutei, ce prevede o evoluție clinică complicată, implicarea și decompensarea funcțională a multor organe și sisteme, cu accentuarea bolilor comorbide, crește durata tratamentului staționar, care este statistic semnificativ mai mare, comparativ cu formele ușoare, prevede implicări și cheltuieli masive ale bugetului de sănătate.

## 4. COMORBIDITĂȚILE GUTEI LA VÂRSTNICI

### 4.1. Caracteristica pacienților vârstnici, factorii provocatori

Grupul II al pacienților vârstnici – 268 (53.5%) – a reprezentat un lot omogen de pacienți, cu interval de vârstă între 60-88 de ani. Cei mai mulți pacienți au vârsta cuprinsă între 60 și 71 de ani – 240 (89.5%) de pacienți, de la 72 până la 88 de ani au fost 1-5 pacienți (Figura 4.1).



**Fig. 4.1. Repartizarea pacienților grupului II după vârstă**

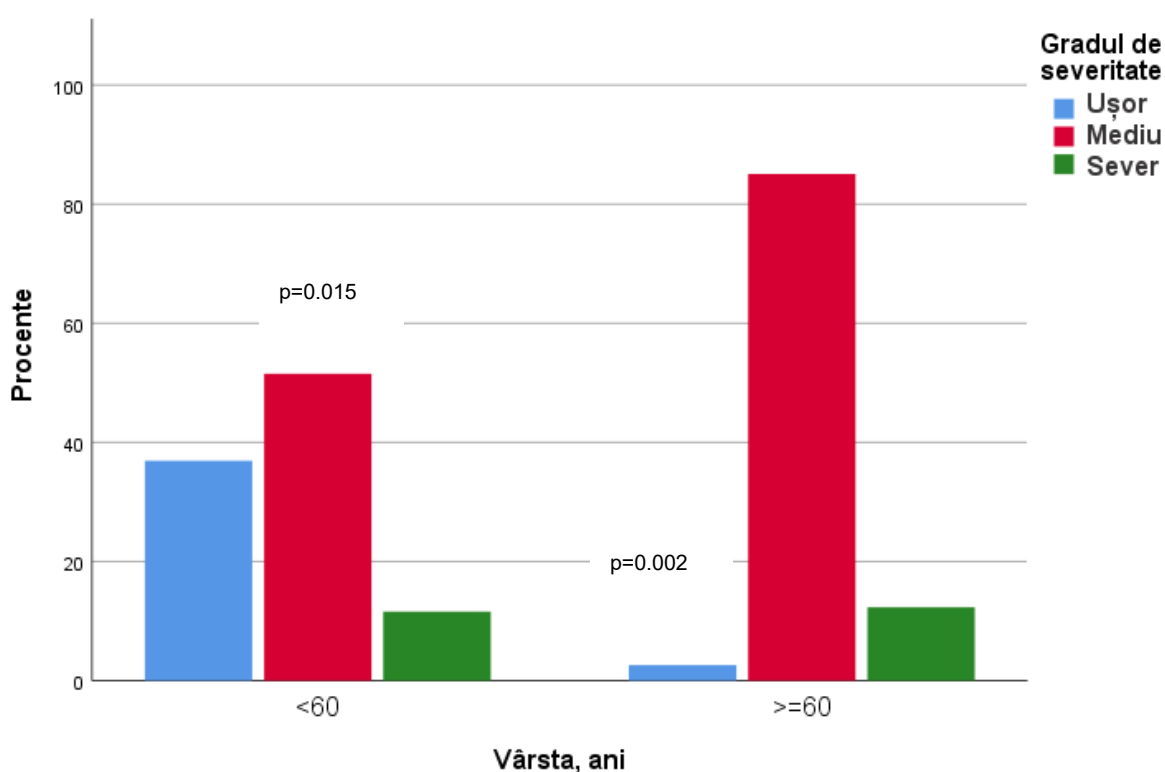
În grupul II au predominat bărbații – 219 de pacienți (81.7%) (ÎÎ 95%, 76.8%-86.0%), în comparație cu femeile – 49 de paciente (18.3%) (ÎÎ 95%, 14.0%-23.2%) (Tabelul 4.1).

**Tabelul 4.1. Repartizarea pacienților vârstnici după sex**

Sexul							
Femei				Bărbați			
n	%	ÎÎ 95%, limita de jos	ÎÎ 95%, limita de sus	n	%	ÎÎ 95%, limita de jos	ÎÎ 95%, limita de sus
49	18.3	14.0	23.2	219	81.7	76.8	86.0

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut), % – numărul de pacienți în procente.

Noi am comparat grupul I – 233 (46.5%) cu grupul II – 268 (53.5%) de pacienți după gradul de severitate a gutei. La pacienții cu vârsta sub 60 de ani, a predominat gradul mediu de severitate a gutei – 120 (51.5%) de pacienți (ÎÎ 95%, 45.1%-57.9%), urmat de cazurile cu gravitatea ușoară – 86 (36.9%) de pacienți (ÎÎ 95%, 30.9%-43.2%) și apoi – 27 (11.6%) de pacienți (ÎÎ 95%, 8.0%-16.2%) cu grad sever de gută. În grupul II – de asemenea, pe primul plan sunt pacienții cu gradul mediu de severitate – 228 (85.1%) (ÎÎ 95%, 80.4%-89.0%), dar, spre deosebire de grupul I – urmează pacienții cu grad sever – 33 (12.3%) de pacienți (ÎÎ 95%, 8.8%-16.6%) și gradul ușor fiind depistat numai la 7 (2.6%) pacienți (ÎÎ 95%, 1.2%-5.1%) (Figura 4.2).



**Fig. 4.2. Gradul de severitate a gutei în funcție de vârsta pacienților**

Prezența tofilor la pacienții cu gută a fost, de asemenea, asociată cu un risc sporit de mortalitate. Caracteristicile clinice de bază ale tofilorlor la acești pacienți sunt rezumate în Tabelul 4.3, din care putem concluziona că prezența tofilorlor s-a înregistrat la 27.6% din cazuri (74 de pacienți), iar absența lor – la 72.4% din cazuri (194 de pacienți) (Tabelul 4.2).

**Tabelul 4.2. Repartizarea pacienților vârstnici după prezența tofilor**

		n=268	%	ÎÎ 95%, limita de jos	ÎÎ 95%, limita de sus
Tofii	Nu	194	72.4	66.8	77.5
	Da	74	27.6	22.5	33.2

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Frecvența formei de gută tofacee, comparabilă în ambele grupuri, a fost de 45% atât în grupul I, cât și în grupul II. Numărul de tofi la examinare nu a fost diferit: 2.0 [0; 9,0] în grupul I și 2.0 [1; 4,5] în grupul II. Analiza studiului nostru a inclus rezultatele a 268 de pacienți (grupul II), persoane cu vârsta peste 60 de ani, care au manifestat o evoluție cronică a artritei gutoase și un control medicamentos precar al bolii. Caracteristicile clinice de evoluție a gutei printre pacienții incluși în studiu sunt prezentate în Tabelul 4.3.

**Tabelul 4.3. Caracteristicile clinice ale evoluției gutei la pacienții vârstnici**

Parametrii		n=268	Î 95%
Articulația de debut	Articulația I metatarsofalangiană, n (%)	140 (52.23)	29.0%-75.0%
	Articulațiile interfalangiene ale mâinilor, n (%)	33 (12.31)	5.6%-14.2%
	Articulațiile gleznei, n (%)	29 (10.82)	4.5%-11.0%
	Articulațiile tarsale și metatarsiene, n (%)	19 (7.08)	2.4%-9.1%
	Articulațiile genunchilor, n (%)	17 (6.34)	1.7%-3.1%
	Articulațiile interfalangiene ale picioarelor, n (%)	16 (5.97)	7.2%-12.5%
	Articulațiile radiocarpene, n (%)	14 (5.22)	2.7%-6.7%
Artrita cronică, n (%)		95 (35.44)	31.0%-47.9%
Artrita recidivantă, n (%)		163 (60.82)	51.1%-73.4%
Forma tofacee, n (%)		74 (27.61)	21.4%-35.6%

Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Articulația I metatarsofalangiană a fost afectată la debutul gutei la 140 (52.23%) de pacienți (Î 95%, 29.0%-75.0%), apoi merg în descreștere articulațiile interfalangiene ale mâinilor – la 33 (12.31%) (Î 95%, 5.6%-14.2%) de pacienți, articulația gleznei la 29 (10.82%) (Î 95%, 4.5%-11.0%) de pacienți, articulații tarsale și metatarsiene la 19 (7.08%) (Î 95%, 2.4%-9.1%) de pacienți, articulația genunchilor la 17 (6.34%) (Î 95%, 1.7%-3.1%) de pacienți, articulațiile interfalangiene ale picioarelor la 16 (5.97%) (Î 95%, 7.2%-12.5%) de pacienți, articulațiile radiocarpene la 14 (5.22%) (Î 95%, 2.7%-6.7%) de pacienți. S-a constatat, că mai des la femei a fost debutul gutei din partea articulațiilor interfalangiene ale mâinilor, tarsale și metatarsiene, dar la bărbați – articulația I metatarsofalangiană, interfalangiene ale picioarelor și gleznei. După evoluția gutei cu forma cronică au fost 95 (35.44%) (Î 95%, 31.0%-47.9%) de pacienți, dintre care 74 (27.61%) (Î 95%, 21.4%-35.6%) de pacienți cu forma tofacee. Artrita recidivantă a fost prezentă la 163 (60.82%) (Î 95%, 51.1%-73.4%) de pacienți. Durata gutei la momentul examinării a fost de 11.2 ani (de la 8.02 la 16.3 ani). Numărul de exacerbări pe an a fost în medie de 3 (de la 2 la 6) (Tabelul 4.3) [154].

Înălțimea medie a pacienților vârstnici a fost  $1.73 \pm 0.05$  metrii, iar masa corporală medie –  $88.4 \pm 17.0$  kg. Masa corporală normală a fost determinată la 61 (22.76%) de pacienți, iar indexul masei corporale medie a fost  $29.7 \pm 5.4$  (Tabelul 4.4).

**Tabelul 4.4. Caracteristicile datelor antropometrice ale pacienților vârstnici**

Parametrii	Media±DS	Mediana±DS	Î (95%)
Înălțimea medie, m	1.73±0.05	8.14±1.09	0.845, 1.569
Masa corporală medie, kg	88.4±17.0	179.5±24.8	1.421, 3.237
IMC medie, kg/m <sup>2</sup>	29.7±5.4	41.7±7.6	4.56, 8.389

Notă: IMC – indicele masei corporale; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente; DS – deviație standard; Î – interval de încredere.

#### **Predispoziția ereditară**

Prezența unei predispoziții ereditare a fost observată semnificativ mai des odată cu debutul precoce al gutei în grupul I – 41 (17.60%) de pacienți, decât în grupul II – 12 (4.48%) de pacienți ( $\chi^2=1.255$ ,  $p=0.2625$ ). Rezultatele obținute pot indica absența influenței factorului de predispoziție ereditară asupra riscului de a dezvolta gută la vârstnici. În același timp, ereditatea împovărată este de o importanță mai mare pentru debutul bolii la o vârstă tânără cu evoluție progresantă.

#### **Administrarea diureticelor**

Administrarea regulată de diuretice anterior debutului gutei a fost raportată de mai puțin de 2.5 ori la reprezentanții grupului I decât la reprezentanții grupului II – 31 (13.3%) de pacienți și, respectiv, 78 (29.1%) de pacienți,  $p=0.0855$ . Majoritatea pacienților care au utilizat diuretice atât în grupul I, cât și în grupul II înainte de apariția primului atac gutos, au administrat diuretice tiazidice: 11.16% și, respectiv, 16.42% din numărul total al celor care au primit diuretice (Tabelul 4.5). Diureticele de ansă au fost administrate de 29 (10.8%) pacienți din grupul II, dintre care cinci au primit în mod regulat diuretice din ambele grupuri (Furosemid și Indapamid). Diureticul economisitor de potasiu (Spironolactonă) a fost luat de 5 pacienți din grupul II.

**Tabelul 4.5. Administrării diureticelor înainte de debutul gutei în ambele grupuri**

Preparate	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
Diuretice în general, n (%)	31 (13.3%)	78 (29.1%)*	2.958, 0.0855
Grupul diureticelor de ansă, n (%)	4 (1.72%)	29 (10.8%)*	0.321, 0.5711
Grupul diureticelor tiazidice, n (%)	26 (11.16%)	44 (16.42%)*	0.360, 0.5484
Ambele grupuri de diuretice, n (%)	1 (0.43%)	5 (1.87%)*	0.009, 0.9245

Notă: \*  $p<0.05$ ; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Diureticele au fost prescrise de medic pentru tratamentul combinat HTA sau ICC.

#### **Administrarea de Acidul acetilsalicilic**

Mai mult de 6 ori după frecvență s-a administrat Acidul acetilsalicilic la reprezentanți din grupul II: 11 (4.7%) în grupul I și 34 (12.68%) în grupul II ( $\chi^2=0.540$ ,  $p=0.4623$ ). Toți cei incluși în studiu au luat suplimente de Acidul acetilsalicilic, așa cum este prescris de medic, în doze

mici (de la 75 mg până la 100 mg) în scopul prevenirii complicațiilor bolilor cardiovasculare, în pofida faptului că valabilitatea profilaxiei dezastrilor cardiovasculare, asigurată de Acidul acetilsalicilic, scade odată cu vârsta [154].

#### Consumul băuturilor alcoolice

S-a observat că reprezentanții din grupul I nu a consumat alcool 19 (8.15%), dintre care bărbați 9 (4.41%) și femei 10 (34.48%) ( $\chi^2=2.514$ ,  $p=0.1129$ ), în comparație cu grupul II – 60 (22.39%) unde a fost înregistrat nivelul crescut de aproape trei ori mai mare ( $\chi^2=20.770$ ,  $p=0.0001$ ) (Tabelul 4.6).

În grupul I, 53 (22.75%) de pacienți, dintre care 46 (22.55%) de bărbați și 7 (24.14%) de femei ( $\chi^2=0.009$ ,  $p=0.9262$ ), și în grupul II, 38 (14.18%) de pacienți, dintre care 33 (15.07%) de bărbați și 5 (10.20%) de femei ( $\chi^2=0.081$ ,  $p=0.7757$ ) au consumat alcool de mai multe ori pe an din grupul I decât din grupul II (Tabelul 4.6).

**Tabelul 4.6. Frecvența comparativă a consumului de băuturi alcoolice la pacienții cu gută cu vârste diferite de debut**

Frecvența consumului de alcool	Grupul I			Grupul II		
	Total (n=233)	B (n=204)	F (n=29)	Total (n=268)	B (n=219)	F (n=49)
Nu a consumat, n (%)	19 (8.15)	9 (4.41)	10 (34.48)	60 (22.39)	25 (11.41)	35 (71.43)*
De mai multe ori pe an, n (%)	53 (22.75)	46 (22.55)	7 (24.14)	38 (14.18)	33 (15.07)	5 (10.20)
O dată pe lună, n (%)	42 (18.02)	38 (18.63)	4 (13.79)	63 (23.51)	59 (26.94)	4 (8.16)
O dată pe săptămână, n (%)	78 (33.48)	72 (35.29)	6 (20.69)	67 (25.0)	66 (30.14)	1 (2.04)
Mai mult de o dată pe săptămână, n (%)	41 (17.59)	39 (19.12)	2 (6.89)	40 (14.92)	36 (16.44)	4 (8.16)

Notă: \* $p<0.05$ ; \*\*  $p<0.01$ ; B – bărbați; F – femei, n – numărul total de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Au fost înregistrați pacienții cu consum de alcool o dată pe lună: în grupul I 42 (18.02%) – bărbați 38 (18.63%) și femei 4 (13.79%) ( $\chi^2=0.056$ ,  $p=0.8135$ ) și în grupul II 63 (23.51%) – bărbați 59 (26.94%) și femei 4 (8.16%) ( $\chi^2=0.680$ ,  $p=0.4096$ ) (Tabelul 4.6).

O dată pe săptămână 78 (33.48%) de pacienți: bărbați 72 (35.29%) și femei 6 (20.69%) ( $\chi^2=0.518$ ,  $p=0.4716$ ) din grupul I și 67 (25.0%) de pacienți: bărbați 66 (30.14%) și femei 1 (2.04%) ( $\chi^2=0.367$ ,  $p=0.5447$ ) din grupul II au consumat alcool, circa 90% au fost bărbați, decât femei (Tabelul 4.6).

Din numărul total de pacienți incluși în studiu, consumul frecvent de băuturi alcoolice (o dată pe săptămână și mai des) în grupul I – 41 (17.59%) de pacienți, dintre care – bărbați 39

(19.12%) și femei 2 (6.89%) ( $\chi^2=0.184$ ,  $p=0.6680$ ). În același timp, în grupul II – 40 (14.92%) de pacienți: bărbați – 36 (16.44%) și femei 4 (8.16%) ( $\chi^2=0.183$ ,  $p=0.6691$ ) (Tabelul 4.6).

Numărul mediu de unități convenționale de alcool remarcate în studiu la bărbații care consumă adesea alcool a fost de 6.0 (de la 3.0 la 9.0) u.c. și a fost mai mare decât acest indicator la femei 3.0 (de la 2.0 la 5.0) u.c.

### Consumul de alimente bogate în purine

Utilizarea constantă a alimentelor saturate cu purine a fost observată semnificativ mai des în grupul II – 156 (58.21%) de pacienți față de 49 (21.03%) de pacienți în grupul I, ( $\chi^2=20.521$ ,  $p=0.0001$ ), în timp ce nu au existat diferențe sexuale semnificative în grupul I – 37 (15.88%) de bărbați și 12 (5.15%) de femei ( $\chi^2=0.889$ ,  $p=0.3458$ ), dar în grupul II au existat diferențe sexuale semnificative – 130 (48.51%) de bărbați și 26 (9.7%) de femei ( $\chi^2=13.307$ ,  $p=0.0003$ ).

### Hipertensiunea arterială

Terapia hipotensivă a fost administrată de aproximativ jumătate dintre pacienții cu antecedente de HTA la momentul debutului gutei: 48 (20.6%) de pacienți din grupul I și 117 (43.66%) de pacienți din grupul II ( $\chi^2=7.722$ ,  $p=0.0055$ ). În grupul I, 31 (13.3%) de pacienți au primit diuretice, în grupul II – 38 (14.18%) de pacienți au primit tratament antihipertensiv de tip diuretic ( $\chi^2=0.011$ ,  $p=0.9166$ ) (Tabelul 4.7).

**Tabelul 4.7. Terapie antihipertensivă cu debutul HTA înainte debutul gutei, ani**

Parametrii	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
<b>Au primit terapie antihipertensivă, n (% din numărul total de pacienți cu HTA)</b>	48 (20.6%)	117 (43.66%)	7.722, 0.0055
<b>Inclusiv diuretice, n (% din numărul total de pacienți cu HTA)</b>	31 (13.3%)	38 (14.18%)	0.011, 0.9166

*Notă: \*  $p < 0.05$ , HTA – hipertensiune arterială; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.*

Datele obținute demonstrează o legătură între dezvoltarea neobișnuit de timpurie a HTA și debutul timpuriu al gutei. Vârsta medie de debut a HTA la pacienții din grupul I este semnificativ mai mică decât vârsta populației, ceea ce indică necesitatea de a include pacienții tineri care suferă de HTA în grupul de risc pentru dezvoltarea gutei. De asemenea, poate indica leziuni renale gutoase precoce cu formarea HTA simptomatice, cu mult înainte de manifestarea sindromului articular.

Utilizarea pe termen lung a diureticelor ca terapie antihipertensivă poate fi un factor suplimentar care contribuie la dezvoltarea gutei la pacienții care suferă de HTA.



## Obezitatea

Excesul ponderal și obezitatea (IMC – 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> și IMC egal și mai mare de 30 kg/m<sup>2</sup>, respectiv) au fost observate cu o frecvență comparabilă în rândul reprezentanților ambelor grupuri (p=0.19) (Tabelul 4.8).

**Tabelul 4.8. Excesul de greutate și obezitatea la pacienții cu gută**

Nosologie	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
Supraponderali, n (%)	64 (27.47%)	79 (29.47%)	0.069, 0.7931
Obezitate, n (%)	69 (29.61%)	57 (21.26%)	1.127, 0.2884
Excesul ponderal și obezitatea înainte de debutul gutei, n (%)	90 (38.6%)	99 (36.9%)*	0.058, 0.8172

Notă: \* p=0.05; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Supraponderali în grupul I au fost la 64 (27.47%) de pacienți și 79 (29.47%) de pacienți în grupul II ( $\chi^2=0.069$ , p=0.7931). Obezitate a fost la 69 (29.61%) de pacienți în grupul I și 57 (21.26%) de pacienți în grupul II ( $\chi^2=1.127$ , p=0.2884). Prezența excesului ponderal sau a obezității înainte de debutul gutei a fost observată într-un număr semnificativ mai mare de cazuri în grupul II: 90 (38.6%) în grupul I și 99 (36.9%) în grupul II ( $\chi^2=0.058$ , p=0.8172) (Tabelul 4.8).

**Tabelul 4.9. Vârsta de apariție a excesului ponderal și a obezității care a precedat debutul gutei**

Vârsta de apariția dereglărilor ponderale, ani	Grupul I (n=90)	Grupul II (n=99)	$\chi^2$ , gl=1, p
1-20	18 (20%)	1 (1%)*	0.211, 0.6464
21-40	56 (62.2%)	28 (28.86%)*	8.205, 0.0042
41-60	14 (15.5%)	45 (45.45%)*	3.983, 0.0460
>60	2 (2.2%)	25 (25.77%)*	0.543, 0.4613

Notă: \* p<0.05; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

La pacienții din grupul I, creșterea ponderală a avut loc la o vârstă mai mică – până la 40 de ani – la 56 (62.2%), iar în rândul pacienților din grupul II la 28 (28.86%) ( $\chi^2=0.211$ , p=0.6464). În grupul I au fost 14 (15.5%) de pacienți, în comparație cu grupul II 45 (45.45%) ( $\chi^2=3.983$ , p=0.0460) de pacienți care au raportat apariția obezității în perioada de după 40 de ani. La 18 (20%) dintre pacienți din în grupul I, excesul de greutate sau obezitatea au apărut înainte de vârsta de 20 de ani, ceea ce a fost observat în grupul II numai la un pacient (1%) ( $\chi^2=0.211$ , p=0.6464) (Tabelul 4.9).

După 60 de ani, la pacienții din grupul I, apariția dereglărilor ponderale a avut loc numai la 2 (2.2%) de pacienți, iar din grupul II – 25 (25.77%) de pacienți ( $\chi^2=0.543$ ,  $p=0.4613$ ) (Tabelul 4.9).

Constatările confirmă rolul semnificativ al excesului ponderal ca factor în dezvoltarea gutei: în majoritatea cazurilor, la pacienții tineri, de vârstă mijlocie și vârstnici, obezitatea a precedat imediat debutul gutei, iar dezvoltarea anterioară a obezității a fost asociată cu o scădere a vârstei de dezvoltare a bolii.

### Boala cronică renală

În pofida rolului predictor în dezvoltarea gutei, BCR a fost prezentă înainte de debutul său doar la 5 pacienți (2.14%) din grupul I și la 9 (3.36%) pacienți din grupul II ( $\chi^2=0.016$ ,  $p=0.9004$ ). Vârsta medie de diagnostic a BCR a fost de  $45\pm 3$  de ani în grupul I și de  $54\pm 4$  de ani în grupul II.

În stadiile inițiale ale BCR, când rata filtrării glomerulare nu este mai mică de 60 ml/min//1,73 m<sup>2</sup>, ca de obicei, acești pacienți nu prezintă simptome clinice. Putem să presupunem, că numărul real de pacienți cu BCR înainte de debutul gutei este mai mare, decât datele menționate.

### Vârsta debutului comorbidităților

Pacienții cu gută au avut un fond comorbid pronunțat. Majoritatea aveau 2-5 comorbidități. Numărul mediu de boli comorbide de gută a fost de  $3.8\pm 1.5$  (Tabelul 4.10).

**Tabelul 4.10. Frecvența afecțiunilor patologice înainte debutul gutei**

Nosologie	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
HTA, n (%)	71 (30.47%)	42 (15.67%)	3.058, 0.0803
CPI, n (%)	22 (9.44%)	28 (10.44%)*	0.013, 0.9078
ICC, n (%)	7 (3.0%)	14 (5.22%)*	0.051, 0.8210
Nefrolitiază, n (%)	24 (10.3%)	17 (6.34%)*	0.193, 0.6608
BCR, n (%)	5 (2.14%)	9 (3.35%)*	0.015, 0.9012
DZ de tip 2, n (%)	8 (3.43%)	7 (2.61%)*	0.008, 0.9290

Notă: \*  $p<0.05$ ; HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; ICC – insuficiență cardiacă cronică; BCR – boală cronică renală; DZ de tip 2 – diabet zaharat de tip 2; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Frecvența comorbidităților (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă cronică, nefrolitiază, boală cronică renală, diabet zaharat de tip 2) la pacienții incluși în studiu crește în mod natural odată cu vârsta, ceea ce arată, în general, un fond comorbid semnificativ mai mare la vârste mai înaintate. În grupul I, înaintea debutului gutei, patologie frecventă a fost hipertensiune arterială la 71 (30.47%) de pacienți, apoi în ordine descrescătoare,

a fost prezent nefrolitiază la 24 (10.3%) de pacienți, cardiopatie ischemică – 22 (9.44%) de pacienți, diabet zaharat de tip 2 – 8 (3.43%) de pacienți, insuficiență cardiacă cronică – 7 (3.0%) de pacienți, boală cronică renală – 5 (2.14%) de pacienți. În, comparație cu grupul II, după hipertensiune arterială, care tot a ocupat primul loc, 42 (15.67%) de pacienți, a fost cardiopatie ischemică – 28 (10.44%) de pacienți și a încheat – diabet zaharat de tip 2 – 7 (2.61%) de pacienți (Tabelul 4.10).

Vârsta medie de dezvoltare a maladiilor care au precedat debutul gutei a fost diferită (Tabelul 4.11). Semnificativ mai devreme, s-a observat apariția HTA – în grupul I la vârsta  $36.9 \pm 5.8$  de ani, în comparație cu grupul II –  $53.9 \pm 7.1$  de ( $p < 0.05$ ). În grupul I, vârsta medie de manifestare a cardiopatiei ischemice este  $50.1 \pm 6.9$  de ani, iar din grupul II –  $57.7 \pm 3.4$  de ani, ( $p < 0.05$ ). Diagnosticul de ICC a fost stabilit înainte de dezvoltarea gutei la pacienți din grupul I la vârsta medie  $54.8 \pm 5.1$  de ani și la vârsta medie  $66.8 \pm 9.1$  de ani din grupul II; vârsta de dezvoltare a ICC a fost semnificativ mai mică în grupul I ( $p < 0.05$ ). Vârsta medie de dezvoltare a nefrolitiazii în grupul I a fost de  $42.2 \pm 6.5$  de ani și este mai mică decât vârsta medie a debutului nefrolitiazii în grupul II –  $54.2 \pm 11.1$  de ani ( $p < 0.05$ ). Diagnosticul de BCR a fost stabilit înainte de dezvoltarea gutei la vârsta medie de  $46.9 \pm 5.2$  de ani din grupul I și la vârsta de  $61.2 \pm 8.52$  de ani din grupul II. Vârsta medie de detectare a DZ de tip 2 nu a avut diferențe semnificative între grupuri.

**Tabelul 4.11. Vârsta medie de dezvoltare a maladiilor care au precedat debutul gutei**

Vârsta debutului	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)
	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS
<b>Guta, ani</b>	43.1 $\pm$ 7.2	64.9 $\pm$ 3.8*
<b>Hipertensiune arterială, ani</b>	36.9 $\pm$ 5.8	53.9 $\pm$ 7.1*
<b>Cardiopatie ischemică, ani</b>	50.1 $\pm$ 6.9	57.7 $\pm$ 3.4*
<b>Insuficiență cardiacă cronică, ani</b>	54.8 $\pm$ 5.1	66.8 $\pm$ 9.1*
<b>Nefrolitiază, ani</b>	42.2 $\pm$ 6.5	54.2 $\pm$ 11.1*
<b>Boală cronică renală, ani</b>	46.9 $\pm$ 5.2	61.2 $\pm$ 8.5
<b>Diabet zaharat de tip 2, ani</b>	51.1 $\pm$ 3.3	54.8 $\pm$ 5.4

Notă: \*  $p < 0.05$ ; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente; DS – deviație standard.

A fost efectuată o analiză a funcției renale în momentul examinării. În grupul I, valorile mediane ale creatininei sangvine nu au corespuns parametrilor normali la bărbați și la femei, depășind valorile normale, iar valoarea mediană a proteinei totale din urină a fost mai mare decât în mod optimal. În grupul II, valorile mediane ale creatininei serice atât la bărbați, cât și la femei, proteina totală din urină au fost semnificativ mai mari decât în grupul I, depășind, în același

timp, valorile de referință (Anexa 9). Semnificativ mai mică decât în grupul I, s-a prezentat o medie a valorilor RFG la debutul tardiv al gutei. În grupul I, RFG mediană a corespuns unei valori normale, în grupul II a arătat o scădere a funcției renale. Un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul II au avut stadiul IV BCR – 17 (6.34%) (Tabelul 4.12).

**Tabelul 4.12. Comparații între grupuri de pacienți pentru aprecierea funcției renale după rata filtrării glomerulare**

Parametrii	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
Stadiul I BCR (RFG $\geq 90$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	104 (44.63%)*	42 (15.67%)	10.777, 0.0010
Stadiul II BCR (RFG 60–89 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	74 (31.76%)	91 (33.95%)	0.088, 0.7667
Stadiul III BCR (RFG 30–59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	51 (21.89%)	113 (42.16%)*	6.239, 0.0125
Stadiul IV BCR (RFG 15–29 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	3 (1.29%)	17 (6.34%)*	0.117, 0.7321
Stadiul V BCR (RFG <15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), n (%)	1 (0.43%)	5 (1.86%)*	0.009, 0.9248

Notă: \*  $p < 0.05$ ; b – bărbați; f – femei; RFG – rata filtrării glomerulare; BCR – boala cronică renală; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Conform datelor expuse în Tabelul 4.12, putem concluziona faptul unei evoluții mai severe a gutei la pacienții peste 60 de ani, care se caracterizează printr-o afectare clinică a rinichilor cu dezvoltarea malfuncției lor – exprimate prin creșterea concentrației serice de uree, creatininei și a proteinuriei.

Ce ține de manifestările dislipidemiei, am primit rezultatele așteptate – o dislipidemie mixtă, identificată la pacienții cu vârsta peste 60 de ani, în comun cu hemoglobina glicată crescută și HU, se încadrează în sindromul metabolic desfășurat (Anexa 9).

Totodată, necesită a fi menționată lipsa diferențelor statistic semnificative între grupuri la analiza funcției hepatice, a statutului pancreatic, dar cu accelerarea markerilor nespecifici ai inflamației printre pacienții cu vârsta peste 60 de ani (Anexa 7).

Dezvoltarea anterioară a maladiilor cronice netransmisibile asociate cu guta (HTA, CPI, ICC, nefrolitiază, BCR) este însoțită de debutul său anterior. În plus față de asociațiile patogenetice, terapia cu medicamente care sunt, de obicei, considerate factori de risc pentru gută – Acidul acetilsalicilic, diureticele – poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea lor. De asemenea, BCR, nefrolitiază și HTA pot fi direct legate de nefropatia gutoasă, precedând debutul artritei [154].

### Caracteristicile debutului gutei în funcție de vârstă

Prima articulație metatarsofalangiană a fost debutul la 173 (74.25%) de pacienți din grupul I, care a fost semnificativ mai mare decât la pacienții din grupul II – 140 (52.23%) de cazuri ( $\chi^2=16.313$ ,  $p=0.0001$ ). Deteriorarea altor articulații ale extremităților inferioare a avut loc cu o următoarea frecvență comparabilă în ambele grupuri: articulațiile gleznei: în grupul I 22 (9.44%) de pacienți și în grupul II 29 (10.82%) ( $\chi^2=0.025$ ,  $p=0.8733$ ). Articulațiile genunchilor au fost afectați: în grupul I – 14 (6.0%) de pacienți, în grupul II – 17 (6.34%) de pacienți ( $\chi^2=0.001$ ,  $p=0.9693$ ). Articulațiile tarsale și metatarsiene au fost ămplicate la debutul gutei în grupul I – 11 (4.72%), în grupul II – 19 (7.08%) ( $\chi^2=0.064$ ,  $p=0.7997$ ). Articulațiile interfalangiene ale picioarelor au fost afectați în grupul I – 7 (3.0%), în grupul II – 16 (5.97%) ( $\chi^2=0.085$ ,  $p=0.7701$ ). Rareori, inflamația gutoasă a debutat în articulația radio-carpiană – la 2 (0.86%) pacienți în grupul I și mai des în grupul II – 14 (5.22%) ( $\chi^2=0.070$ ,  $p=0.7914$ ) de pacienți. Semnificativ mai des, guta a determinat afectarea articulațiilor interfalangiene ale mâinilor la pacienți din grupul II: 12.31% față de 1.72% în grupul I ( $\chi^2=0.070$ ,  $p=0.7914$ ) (Tabelul 4.13).

**Tabelul 4.13. Comparații între grupuri de pacienți după articulațiile implicate la debutul gutei**

Articulația de debut	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
Articulația I metatarsofalangiană, n (%)	173 (74.25%)	140 (52.23%)	16.313, 0.0001
Articulațiile gleznei, n (%)	22 (9.44%)	29 (10.82%)	0.025, 0.8733
Articulațiile genunchilor, n (%)	14 (6.0%)	17 (6.34%)	0.001, 0.9693
Articulațiile tarsale și metatarsiene, n (%)	11 (4.72%)	19 (7.08%)	0.064, 0.7997
Articulațiile interfalangiene ale picioarelor, n (%)	7 (3.0%)	16 (5.97%)	0.085, 0.7701
Articulațiile interfalangiene ale mâinilor, n (%)	4 (1.72%)	33 (12.31%)	0.392, 0.5310
Articulațiile radio-carpene, n (%)	2 (0.86%)	14 (5.22%)	0.070, 0.7914

Notă: \*  $p < 0.05$ ; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Evoluția cronică a artritei a fost inițial apreciată la 12 (4.48%) de pacienți din grupul II, în timp ce în grupul I cronicizarea inițială a procesului gutos a fost observat la 4 (1.72%) de pacienți. O perioadă mai scurtă de timp a trecut până la evoluția cronică a bolii în grupul II: la 103 (38.43%) ( $\chi^2=6.915$ ,  $p=0.0085$ ) de pacienți artrita cronică a apărut la 2-5 ani după debutul gutei, iar în grupul I, această perioadă a durat între 6 și 10 ani (Tabelul 4.14).

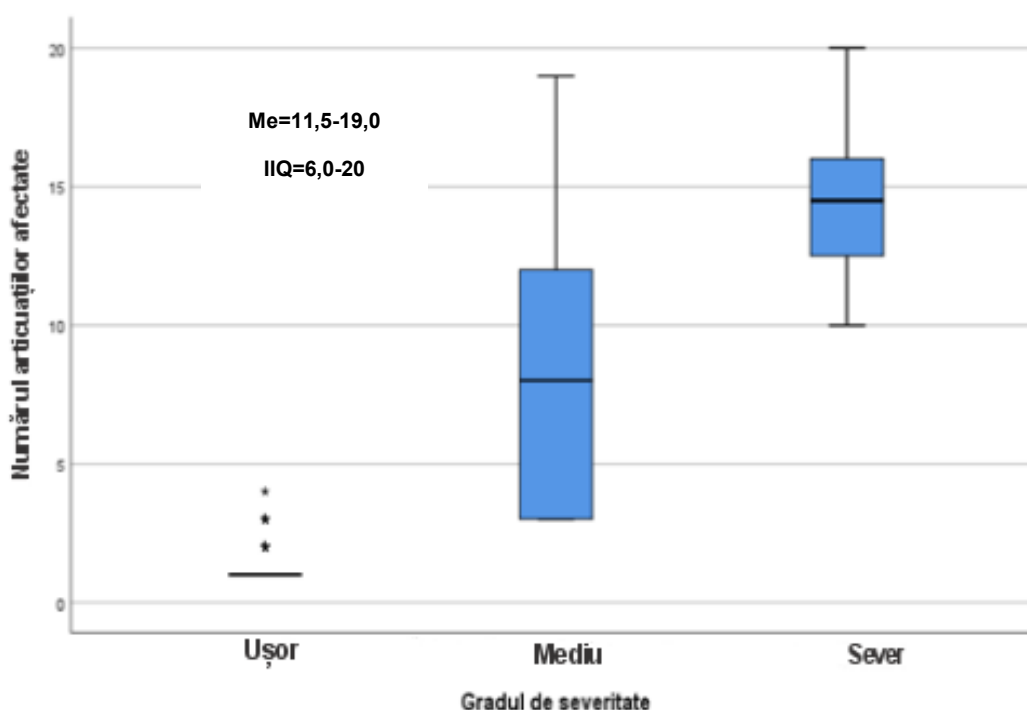
**Tabelul 4.14. Momentul stabilirii evoluției cronice a artritei**

Evoluția artritei	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
1. Fără cronicizare, n (%)	78 (33.47%)*	27 (10.07%)	5.462, 0.0194
2. Primar-cronică, n (%)	4 (1.72%)	12 (4.48%)	0.059, 0.8085
• 1 an, n (%)	16 (6.87%)	9 (3.36%)	0.129, 0.7198
• 2-5 ani, n (%)	28 (12.02%)	103 (38.43%)*	6.915, 0.0085
• 6-10 ani, n (%)	67 (28.75%)*	81 (30.22%)	0.038, 0.8458
• mai mult de 10 ani, n (%)	40 (17.16%)	36 (13.43%)	0.200, 0.6549

Notă: \*  $p < 0.05$ ; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente,  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

După 6 ani, artrita cronică a fost stabilită la – 81 (30.22%) de pacienți din grupul II, în comparație cu grupul I – 67 (28.75%) de pacienți ( $\chi^2=0.038$ ,  $p=0.8458$ ). În grupul I, 10 ani au trecut de la debut până la apariția artritei cronice la 40 (17.16%) de pacienți, iar în grupul II, o perioadă îndelungată de formare a artritei cronice a fost remarcată la 36 (13.43%) de pacienți ( $\chi^2=0.200$ ,  $p=0.6549$ ) (Tabelul 4.14) [154].

Numărul de articulații afectate în timpul bolii și al articulațiilor tumefiate la momentul examinării a fost comparabil în ambele grupuri (mediana articulațiilor afectate în timpul bolii în grupul I – 1.5 [6.0; 20], în grupul II – 10 [5.0; 20],  $p=0.8$  (Figura 4.3). Mediana articulațiilor tumefiate la momentul examinării în grupul II a fost de 0.5 [0.0; 2.0], în grupul I – 1.0 [0.0; 4.0], ( $p=0.6$ ). Frecvența atacurilor de artrită în evoluția recurentă a gutei, de asemenea, nu a arătat diferențe semnificative între grupuri: 4.0 [2.0; 6.0] în grupul I și 3.0 [2.0; 4.0] în grupul II ( $p=0.1$ ).



**Fig. 4.3. Valoarea medie de severitate a gutei și numărul articulațiilor afectate**

Datele statistice ale pacienților incluși în studiu sunt reflectate în Tabelul 4.15. Înălțimea medie în grupul I – 1.75±0.07, în grupul II – 1.73±0.05. Masa corporală medie în grupul I au fost 92.5±20.4, în grupul II – 88.4±17.0, ceea ce corespunde unui IMC egal și mai mare de 25 kg/m<sup>2</sup>, la mai mult de 80% dintre pacienții din ambele grupuri (p=0.06).

**Tabelul 4.15. Caracteristicile datelor statistice ale pacienților incluși în studiu**

Indicatori	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)
	Media±DS	Media±DS
Înălțimea medie, m	1.75±0.07	1.73±0.05
Masa corporală medie, kg	92.5±20.4	88.4±17.0
IMC mediu, kg/m <sup>2</sup>	30.4±5.6	29.7±5.4

Notă: IMC – indicele masei corporale; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente; DS – deviație standard.

Alopurinol, la momentul studiului, au fost administrate de o treime dintre pacienții din ambele grupuri – 396 (79.04%) de pacienți. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative în ceea ce privește frecvența administrării Alopurinolului: în grupul I – 185 (79.40%), în grupul II – 211 (78.73%) ( $\chi^2=2.577$ , p=0.1084) (Tabelul 4.16).

Alopurinol permanent au primit în grupul I – 98 (42.06%), în grupul II – 104 (38.81%) ( $\chi^2=0.220$ , p=0.6388), iar sporadic – în grupul I – 37 (15.88%), în grupul II - 75 (27.98%) ( $\chi^2=1.972$ , p=0.1602). Doza medie de administrare în 24 de ore de Alopurinol în grupul I – 150 mg, în grupul II – 100 mg (Tabelul 4.16).

**Tabelul 4.16. Frecvența administrării unor medicamente la pacienții incluși în studiu**

Indicatori	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)	$\chi^2$ , gl=1, p
Administrare de Alopurinol, n (%)	185 (79.40%)	211 (78.73%)	2.577, 0.1084
• Permanent, n (%)	98 (42.06%)	104 (38.81%)	0.220, 0.6388
• Sporadic, n (%)	37 (15.88%)	75 (27.98%)	1.972, 0.1602
• Doza de Alopurinol (mg)	150.0 [100.0; 600.0]	100.0 [100.0; 300.0]*	-
• Normalizarea nivelului AU pe fundalul Alopurinolului	78 (22% dintre cei care au administrat)	89 (20% dintre cei care au administrat)	-
Acidul acetilsalicilic, n (%)	46 (19.74%)	83 (30.97%)*	1.881, 0.1703

Notă: \* p<0,05; AU – acidul uric; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente;  $\chi^2$  – coeficient de corelație; gl – grad de libertate, p – coeficientul semnificație statistice conform criteriului T-student.

Acidul acetilsalicilic în doze mici (de la 75 până la 100 mg) a fost mai des administrat de pacienții din grupul II: 83 (30.97%) față de 46 (19.74%) în grupul I ( $\chi^2=1.881$ , p=0.1703) (Tabelul 4.16).

#### 4.2. Analiza comparativă comorbidităților la pacienții vârstnici și adulți

Pornind de la premiza analizei comorbidităților, este evidentă necesitatea utilizării unor chestionare specifice, care ar putea cuantifica prezența comorbidităților. Unul din chestionarele menționate este indicele de comorbiditate Charlson [225], un instrument popular pentru ajustarea riscurilor, dar cu anumite limitări din cauza auto-raportării pacientului ca alternativă și, mai mult ca atât, există puține date cu privire la faptul, dacă indicii Charlson auto-raportați prezic mortalitatea. Astfel, conform datelor literaturii de specialitate, indicii Charlson auto-raportați prezic mortalitatea la 1 an comparabil cu indicii bazați pe date administrative, din care cauză nu am considerat oportun utilizarea acestui indice în studiul respectiv, neavând ca scop analiza mortalității sau a agresivității tratamentului administrat.

Prezența afecțiunilor cardiovasculare în diferite grupuri de vârstă au fost raportată în Tabelul 4.17. După prezența gradului de severitate – în ambele grupuri, cardiopatia ischemică și hipertensiunea arterială, cel mai mult, erau prezente la pacienții cu gradul mediu.

**Tabelul 4.17. Prezența afecțiunilor cardiovasculare în diferite grupuri de vârstă și gradul de severitate**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Cardiopatie ischemică	Nu	n	28	30	7	0	42	4
		%	32.6%	25.0%	25.9%	0.0%	18.4%	12.1%
		Î 95%, limita de jos	23.4%	17.9%	12.4%	0	13.8%	4.2%
		Î 95%, limita de sus	42.9%	33.3%	44.3%	0	23.8%	26.3%
	Da	n	58	90	20	7	186	29
		%	67.4%	75.0%	74.1%	100.0%	81.6%	87.9%
		Î 95%, limita de jos	57.1%	66.7%	55.7%		76.2%	73.7%
		Î 95%, limita de sus	76.6%	82.1%	87.6%		86.2%	95.8%
Hipertensiune arterială	Nu	n	21	22	6	0	38	2
		%	24.4%	18.3%	22.2%	0.0%	16.7%	6.1%
		Î 95%, limita de jos	16.3%	12.2%	9.8%	0	12.3%	1.3%
		Î 95%, limita de sus	34.2%	26.0%	40.2%	0	21.9%	18.1%
	Da	n	65	98	21	7	190	31
		%	75.6%	81.7%	77.8%	100.0%	83.3%	93.9%
		Î 95%, limita de jos	65.8%	74.0%	59.8%		78.1%	81.9%
		Î 95%, limita de sus	83.7%	87.8%	90.2%		87.7%	98.7%

Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut), % – numărul de pacienți în procente.



Luând în considerare prezența unei rate mult mai mari a SM manifestat printre pacienții cu vârsta peste 60 de ani, în urma analizei statistice am primit rezultate așteptate privind patologia cardiovasculară: creșterea ratei pacienților cu cardiopatie ischemică și HTA. Însă, este necesar de a menționa că hipertensiunea arterială a prezentat, la fel, conjugări cu disfuncția renală [154].

Gradele de severitate cumulativă a cardiopatiei ischemice (Figura 4.4a) și a hipertensiunii arteriale (Figura 4.4b) erau cert crescute printre pacienții cu vârsta peste 60 de ani.

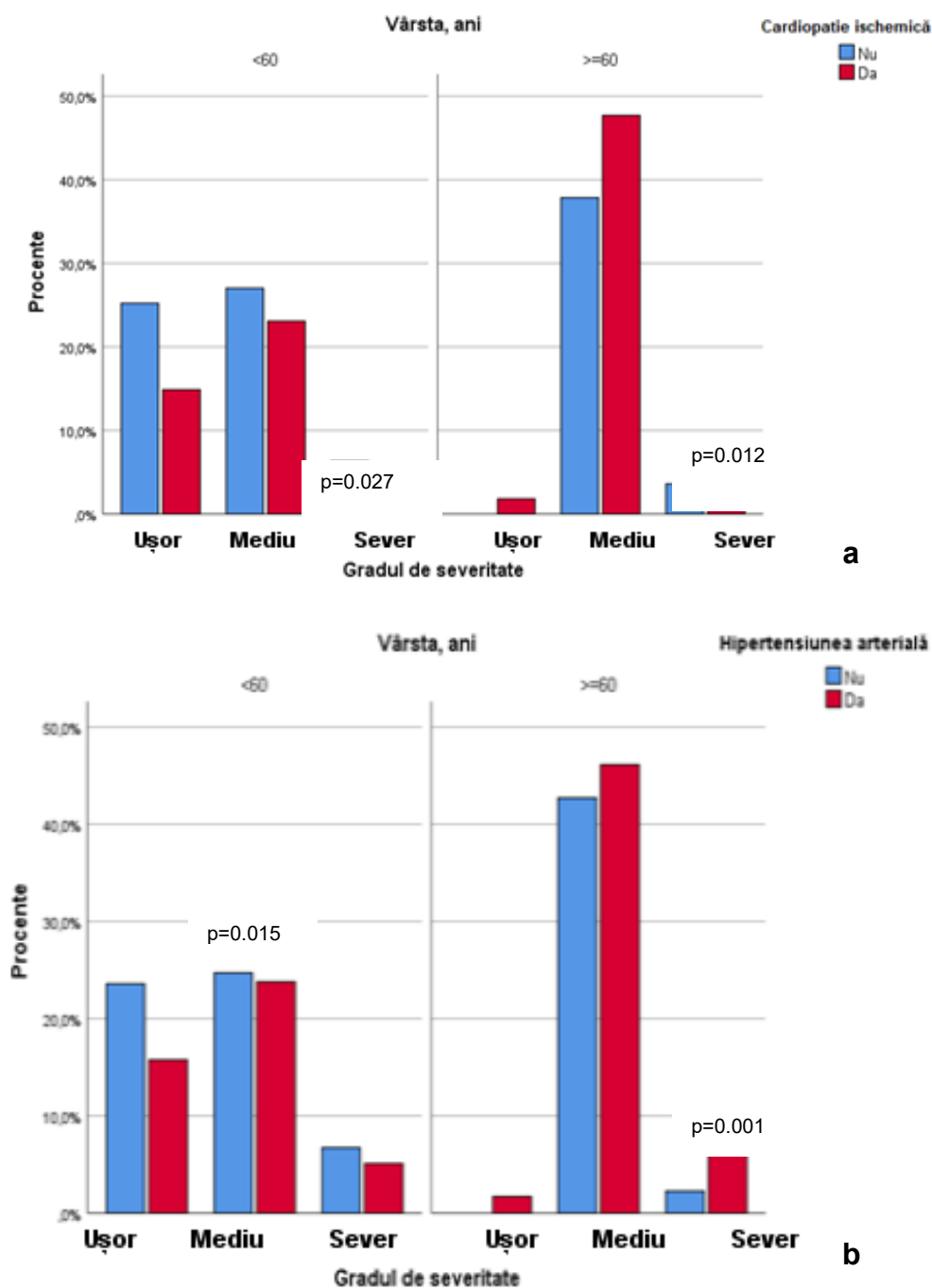


Fig. 4.4. Gradul de severitate a gutei și prezența cardiopatiei ischemice (a) și hipertensiunii arteriale (b)

Prezența componentelor SM în funcție de vârsta pacienților a fost prezentată în Tabelul 4.18.

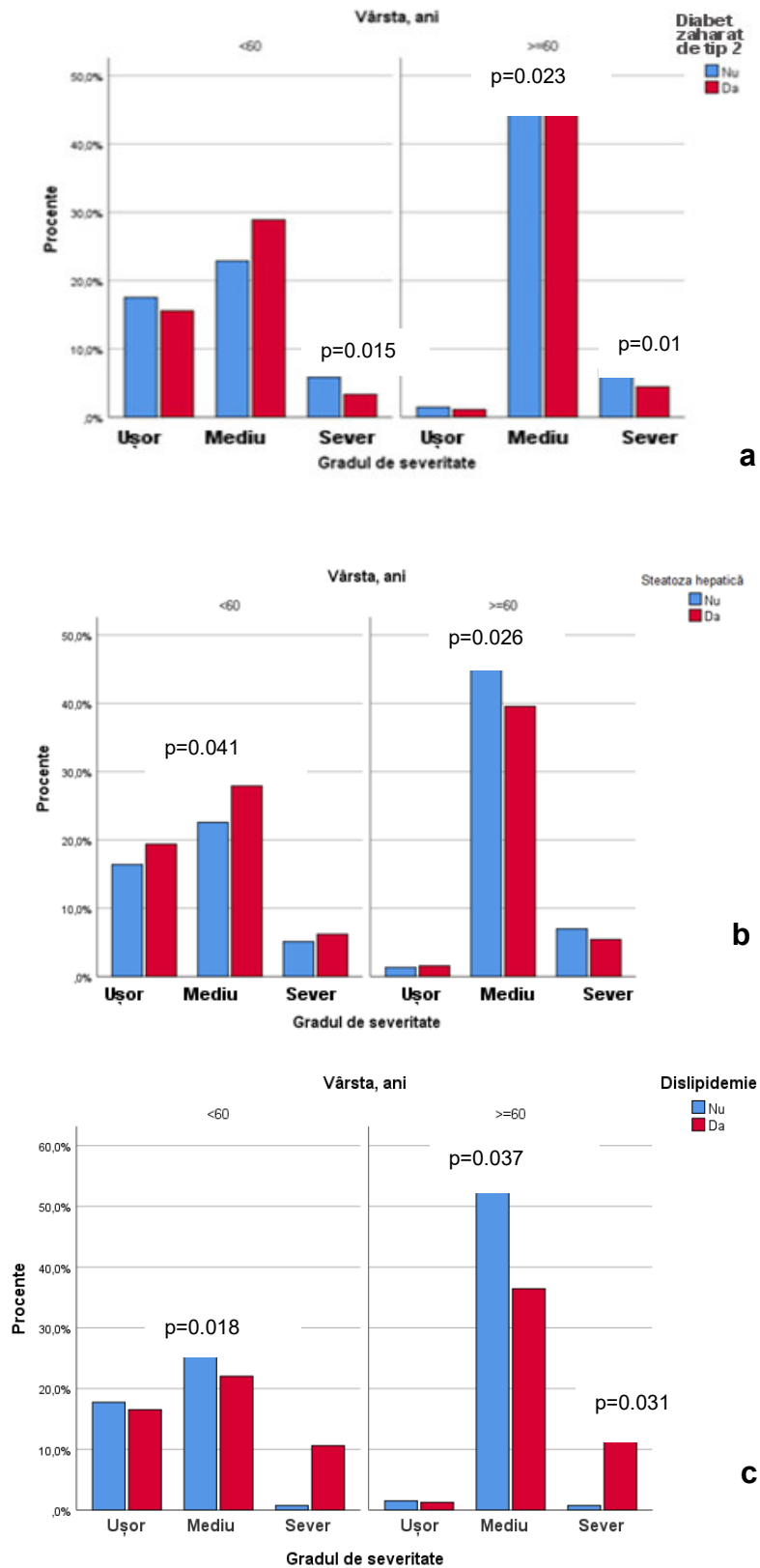
**Tabelul 4.18. Prezența componentelor sindromului metabolic în funcție de vârsta pacienților și gradul de severitate a gutei**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Diabet zaharat de tip 2	Nu	n	72	94	24	6	186	29
		%	83.7%	78.3%	88.9%	85.7%	81.6%	87.9%
		ÎI 95%, limita de jos	74.9%	70.3%	73.2%	49.9%	76.2%	73.7%
		ÎI 95%, limita de sus	90.4%	85.0%	96.8%	98.4%	86.2%	95.8%
	Da	n	14	26	3	1	42	4
		%	16.3%	21.7%	11.1%	14.3%	18.4%	12.1%
		ÎI 95%, limita de jos	9.6%	15.0%	3.2%	1.6%	13.8%	4.2%
		ÎI 95%, limita de sus	25.1%	29.7%	26.8%	50.1%	23.8%	26.3%
Steatoza hepatică	Nu	n	61	84	19	5	177	26
		%	70.9%	70.0%	70.4%	71.4%	77.6%	78.8%
		ÎI 95%, limita de jos	60.8%	61.4%	51.8%	35.2%	71.9%	62.8%
		ÎI 95%, limita de sus	79.7%	77.6%	84.9%	93.5%	82.7%	90.0%
	Da	n	25	36	8	2	51	7
		%	29.1%	30.0%	29.6%	28.6%	22.4%	21.2%
		ÎI 95%, limita de jos	20.3%	22.4%	15.1%	6.5%	17.3%	10.0%
		ÎI 95%, limita de sus	39.2%	38.6%	48.2%	64.8%	28.1%	37.2%
Dislipidemie	Nu	n	47	68	2	4	142	2
		%	54.7%	56.7%	7.4%	57.1%	62.3%	6.1%
		ÎI 95%, limita de jos	44.1%	47.7%	1.6%	23.5%	55.9%	1.3%
		ÎI 95%, limita de sus	64.9%	65.3%	21.7%	86.1%	68.4%	18.1%
	Da	n	39	52	25	3	86	31
		%	45.3%	43.3%	92.6%	42.9%	37.7%	93.9%
		ÎI 95%, limita de jos	35.1%	34.7%	78.3%	13.9%	31.6%	81.9%
		ÎI 95%, limita de sus	55.9%	52.3%	98.4%	76.5%	44.1%	98.7%

Notă: ÎI – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

DZ de tip 2 a fost determinat într-un număr comparabil de cazuri între grupuri. Este necesar de a menționa, ponderea semnificativ mai mare a DZ de tip 2 a fost în gradul de severitate mediu (Figura 4.5a) printre pacienții cu vârsta peste 60 de ani, ceea ce, la fel, se încadrează în sindromul metabolic deopotrivă cu steatoza hepatică (Figura 4.5b) și dislipidemia

(Figura 4.5c). Aceasta demonstrează o perturbare semnificativă a metabolismului general cu dereglarea tuturor verigilor de echilibru homeostatic.



**Fig. 4.5. Gradul expresiei diabetului zaharat de tip 2 (a), steatozei hepatice (b) și dislipidemiei (c) manifestată în funcție de vârsta pacienților**

Nefropatia tubulo-interstițială cronică a fost prezentă în grupul I cu gradul ușor al gutei la 47 (54.7%) de pacienți, la 64 (53.3%) cu gradul mediu al gutei și la 22 (81.5%) de pacienți cu gradul sever de gută, în comparație cu grupul II – majoritatea pacienților s-au aflat în gradul mediu de gută – 155 (68%) de pacienți [240].

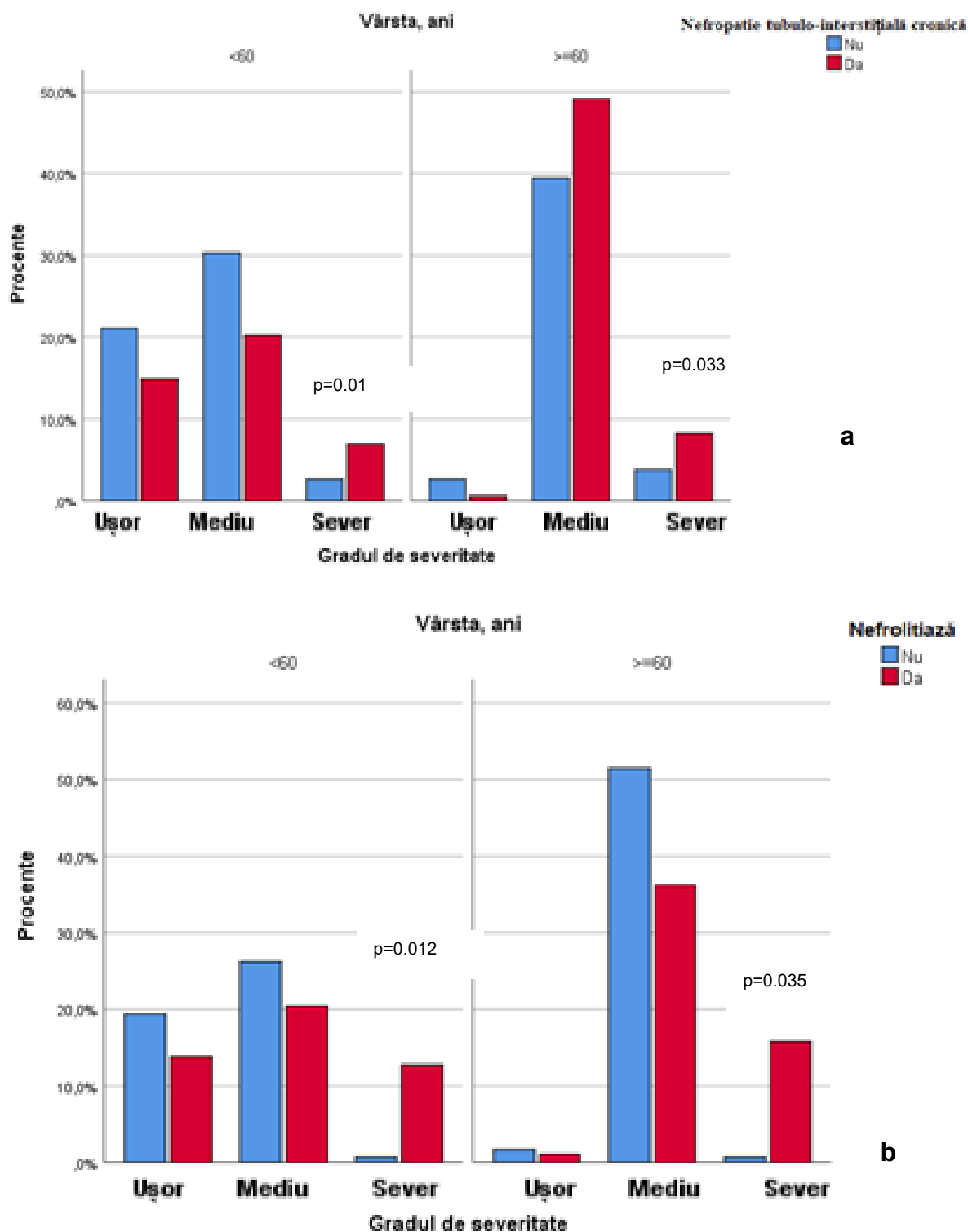
De asemenea, în aceeași rată de cazuri, a fost determinată nefrolitiaza la mai mult de 70% dintre reprezentanții fiecărui grup (Tabelul 4.19).

**Tabelul 4.19. Afecțiunile renale la pacienții cu gută în funcție de vârstă**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Nefropatie tubulo-interstițială cronică	Nu	n	39	56	5	5	73	7
		%	45.3%	46.7%	18.5%	71.4%	32.0%	21.2%
		ÎÎ 95%, limita de jos	35.1%	37.9%	7.4%	35.2%	26.2%	10.0%
		ÎÎ 95%, limita de sus	55.9%	55.6%	35.9%	93.5%	38.3%	37.2%
	Da	n	47	64	22	2	155	26
		%	54.7%	53.3%	81.5%	28.6%	68.0%	78.8%
		ÎÎ 95%, limita de jos	44.1%	44.4%	64.1%	6.5%	61.7%	62.8%
		ÎÎ 95%, limita de sus	64.9%	62.1%	92.6%	64.8%	73.8%	90.0%
Nefrolitiază	Nu	n	59	80	2	5	157	2
		%	68.6%	66.7%	7.4%	71.4%	68.9%	6.1%
		ÎÎ 95%, limita de jos	58.3%	57.9%	1.6%	35.2%	62.6%	1.3%
		ÎÎ 95%, limita de sus	77.7%	74.6%	21.7%	93.5%	74.6%	18.1%
	Da	n	27	40	25	2	71	31
		%	31.4%	33.3%	92.6%	28.6%	31.1%	93.9%
		ÎÎ 95%, limita de jos	22.3%	25.4%	78.3%	6.5%	25.4%	81.9%
		ÎÎ 95%, limita de sus	41.7%	42.1%	98.4%	64.8%	37.4%	98.7%

Notă: ÎÎ – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Merită a fi menționată o frecvență semnificativă a maladiilor renale în ambele grupuri de pacienți – fapt care dovedește toxicitatea majoră a HU asupra rinichiului. Cumulativ, patologia renală exprimată prin nefropatii tubulo-interstițiale cronice a fost mai frecventă la pacienții cu vârsta peste 60 de ani (Figura 4.6a) și, drept consecință, notăm o incidență cert crescută a nefrolitiazii (Figura 4.6b) cu predominarea formelor clinice medii și severe.



**Fig. 4.6. Frecvența nefropatiei tubulo-interstițiale cronice (a) și nefrolitiazii (b) în grupurile de pacienți în funcție de vârstă**

Este necesar de a remarca, asocierea largă a bolilor articulare comorbide la pacienții incluși în studiu, cel mai frecvent depistate fiind: artrita psoriazică, spondilopatiile degenerative și osteoartrita (Tabelul 4.20). Osteoartrita a fost prezent în ambele grupuri de pacienți cu bună.

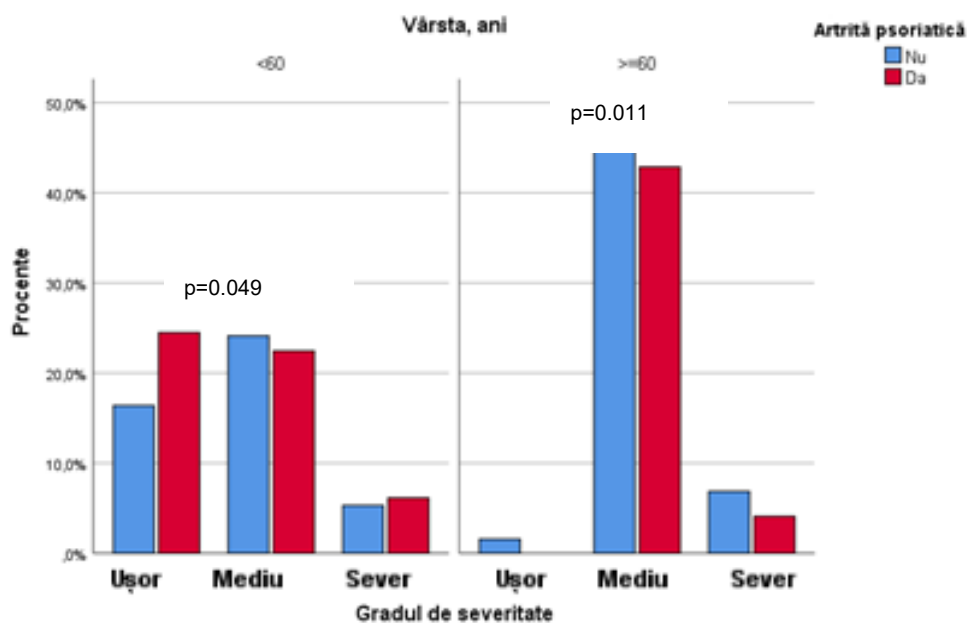
Majoritatea pacienților au intrat în formele cu grad de severitate mediu – până la 60 de ani – 95 (79.2%) de cazuri (Î 95%, 71.3%-85.7%) și pacienții după 60 de ani – 189 (82.9%) de cazuri (Î 95%, 77.6%-87.4%).

**Tabelul 4.20. Patologiile osteoarticulare asociate la pacienții incluși în studiu**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Artrită psoriazică	Nu	n	74	109	24	7	207	31
		%	86.0%	90.8%	88.9%	100.0%	90.8%	93.9%
		Î 95%, limita de jos	77.6%	84.7%	73.2%	.	86.5%	81.9%
		Î 95%, limita de sus	92.1%	95.0%	96.8%	.	94.0%	98.7%
	Da	n	12	11	3	0	21	2
		%	14.0%	9.2%	11.1%	0.0%	9.2%	6.1%
		Î 95%, limita de jos	7.9%	5.0%	3.2%	.	6.0%	1.3%
		Î 95%, limita de sus	22.4%	15.3%	26.8%	.	13.5%	18.1%
Spondilopatie degenerativă	Nu	n	27	26	5	2	43	10
		%	31.4%	21.7%	18.5%	28.6%	18.9%	30.3%
		Î 95%, limita de jos	22.3%	15.0%	7.4%	6.5%	14.2%	16.8%
		Î 95%, limita de sus	41.7%	29.7%	35.9%	64.8%	24.3%	47.1%
	Da	n	59	94	22	5	185	23
		%	68.6%	78.3%	81.5%	71.4%	81.1%	69.7%
		Î 95%, limita de jos	58.3%	70.3%	64.1%	35.2%	75.7%	52.9%
		Î 95%, limita de sus	77.7%	85.0%	92.6%	93.5%	85.8%	83.2%
Osteoartrită	Nu	n	23	25	0	2	39	0
		%	26.7%	20.8%	0.0%	28.6%	17.1%	0.0%
		Î 95%, limita de jos	18.3%	14.3%	.	6.5%	12.6%	.
		Î 95%, limita de sus	36.8%	28.7%	.	64.8%	22.4%	.
	Da	n	63	95	27	5	189	33
		%	73.3%	79.2%	100.0%	71.4%	82.9%	100.0%
		Î 95%, limita de jos	63.2%	71.3%	.	35.2%	77.6%	.
		Î 95%, limita de sus	81.7%	85.7%	.	93.5%	87.4%	.

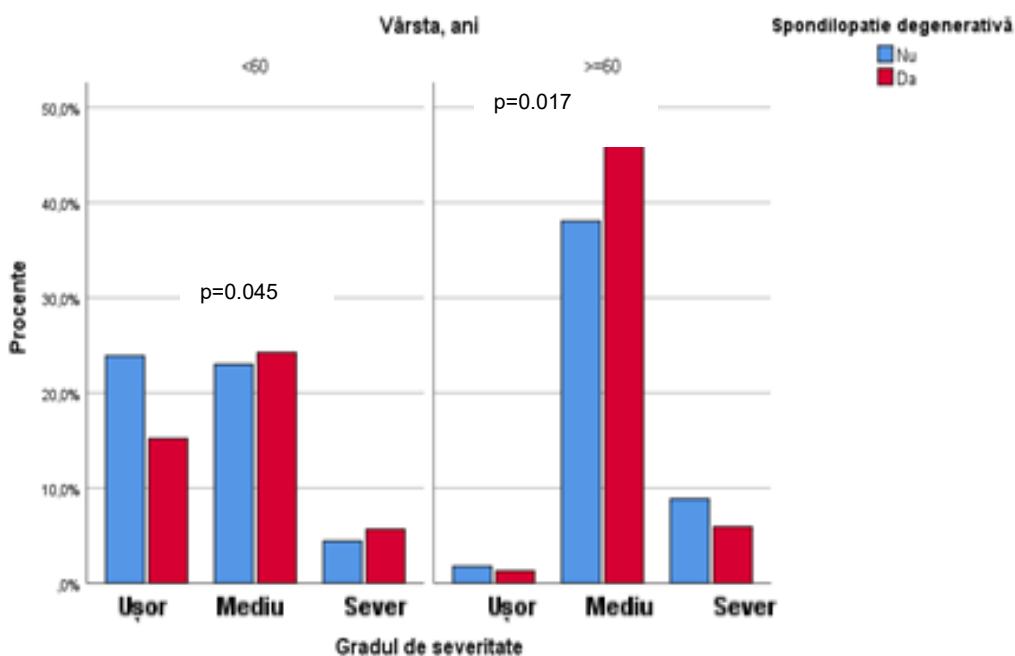
Notă: Î – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % - numărul de pacienți în procente.

Un fapt previzibil pentru noi a fost creșterea incidenței artritei psoriazice, per general, în grupul de studiu, provocând agravarea concomitentă a metabolismului purinic și, în consecință, a gutei. La pacienții cu vârsta peste 60 de ani a predominat artrita psoriazică în formele cu grad de severitate mediu – 21 (9.2%) de cazuri (Î 95%, 6.0%-13.5%) și sever – 2 (6.1%) de cazuri (Î 95%, 1.3%-18.1%) ale gutei. Dar la pacienții cu vârsta până la 60 de ani a predominat artrită psoriazică în formele cu grad de severitate ușor – 12 (14.0%) de cazuri (Î 95%, 7.9%-22.4%) și medie – 11 (9.2%) de cazuri (Î 95%, 5.0%-15.3%) (Figura 4.7).



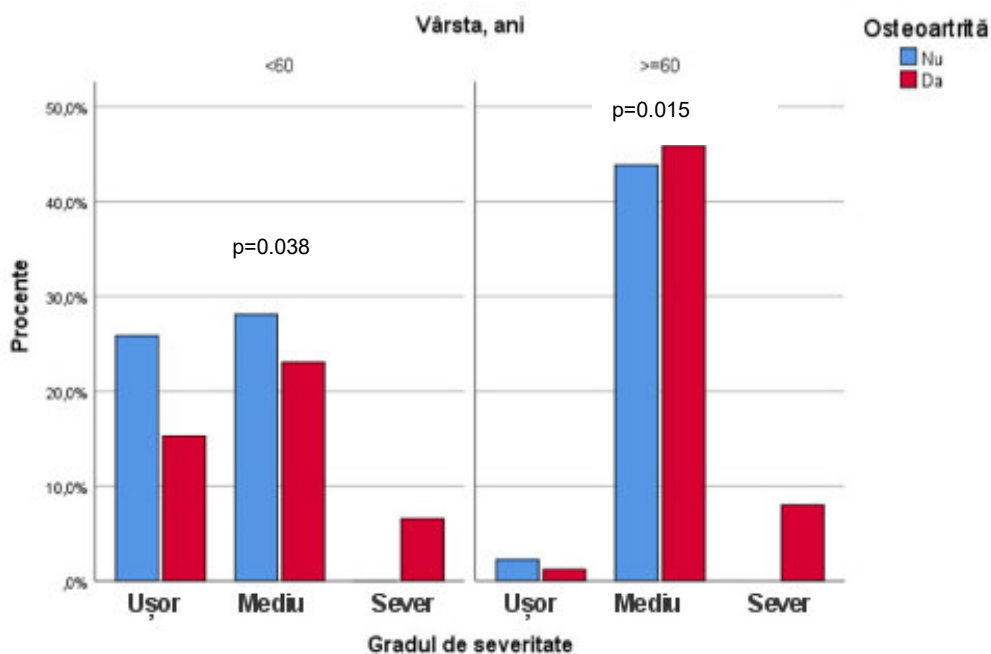
**Fig. 4.7. Distribuția formelor clinice ale artritei psoriazice la pacienții incluși în studiu**

Un fapt așteptat – luând în considerare patogenia bolilor – a fost incidența crescută a spondilopatiei degenerative (Figura 4.8) și a osteoartritei (Figura 4.9) la pacienții vârstnici cu gută. Printre pacienții cu debutul gutei în articulațiile interfalangiene ale mâinilor, la 3 femei din grupul II, leziunile articulare gutoase au fost asociate simultan cu leziuni ale articulațiilor interfalangiene.



**Fig. 4.8. Distribuția formelor clinice ale spondilopatiei degenerative la pacienții incluși în studiu**

La pacienții vârstnici, cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Manifestarea clinică a debutului artritei gutoase nu are diferențe semnificative de vârstă, ceea ce poate ajuta la diagnosticarea precoce a gutei la pacienții vârstnici. Trebuie acordată atenție localizării mai frecvente a artritei gutoase în zona articulațiilor mici ale mâinilor la pacienții vârstnici, care necesită diagnostic diferențial cu OA.



**Fig. 4.9. Distribuția formelor clinice ale osteoartritei la pacienții incluși în studiu**

În Tabelul 4.21 sunt prezentate rezultatele analizei conformității tratamentului staționar și recomandările pentru tratamentul ambulatoriu oferite reprezentanților grupului II, diagnosticați cu gută în secțiile terapeutice, pozițiile cheie ale recomandărilor EULAR din 2019 pentru tratamentul gutei și al PCN.

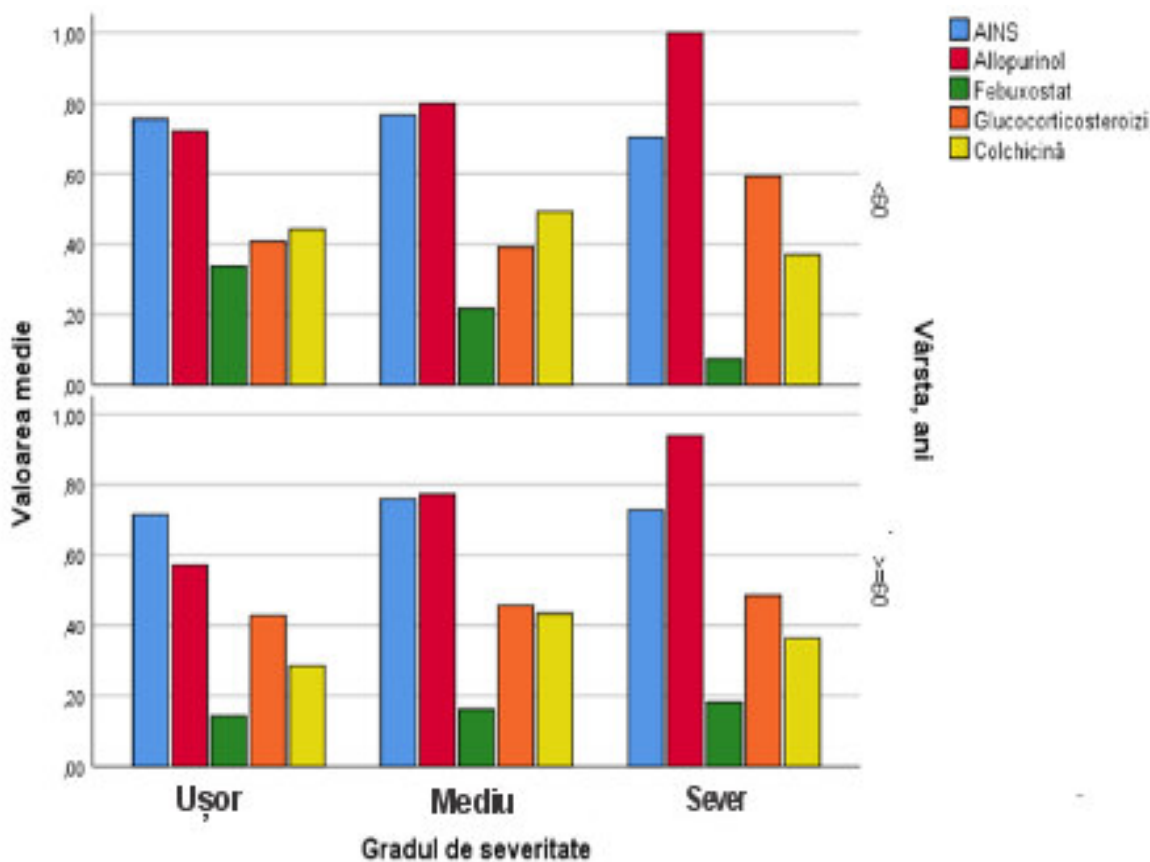
**Tabelul 4.21. Conformitatea principiilor de bază ale tratamentului pacienților cu gută cu recomandările EULAR și Protocolul Clinic Național pentru tratamentul gutei**

Pozițiile cheie ale recomandărilor EULAR și ale PCN privind tratamentul gutei	A fost necesar de a recomanda	Recomandat de facto
Dietă, n (%)	268 (100%)	217 (80.97%)*
Limitarea consumului de alcool, n (%)	268 (100%)	201 (75%)*
Reducerea și menținerea greutateii optime, n (%)	126 (47.01%)	73 (27.23%)*
Administrarea AINS pentru ameliorarea artritei, n (%)	201 (75%)	201 (75%)
Prescrierea terapiei de reducere a uraților, n (%)	172 (64.17%)	168 (62.68%)
Titarea dozei de Alopurinol, n (%)	268 (100%)	126 (47.01%)*
Controlul nivelului de acid uric, n (%)	268 (100%)	71 (26.49%)*
Posibilitatea de a suspenda diuretice, n (%)	13 (4.85%)	2 (0.74%)*
Administrarea de Losartan, n (%)	60 (22.38%)	9 (3.35%)*
Administrarea de statine sau Fenofibrat, n (%)	91 (33.95%)	25 (9.32%)*

Notă: \*  $p < 0.05$ ; AINS – antiinflamatoare nesteroidiene, n – numărul de pacienți (absolut), % – numărul de pacienți în procente; EULAR – European League Against Rheumatism.



Recomandările dietetice au fost menționate la 217 (80.97%) din 268 (100%) de pacienți din grupul II, ale căror extrase la externare au fost analizate, ( $p < 0.01$ ), acestea includeau restricționarea consumului de alcool la 201 (75%) din 268 (100%) de pacienți, ( $p < 0.01$ ), reducerea și menținerea masei corporale optime la 73 (27.23%) din 126 (47.01%) dintre cei care au avut nevoie de ele, ( $p < 0.01$ ). În cea mai mare parte, au fost prescrise terapia cu Alopurinol la 168 (62.68%) din 172 (64.17%), ( $p = 0.3$ ) de pacienți și AINS pentru a stopa artrita – în toate cazurile necesare – în 201 (75%) cazuri, dar titrarea dozei de Alopurinol nu a fost efectuată și nu a fost prescrisă pentru etapa de tratament ambulatoriu în 126 (47.01%) din 268 de cazuri (100%), ( $p < 0.01$ ), precum și monitorizarea nivelului de AU la 71 (26.49%) din 268 (100%) de pacienți, ( $p < 0.01$ ). Posibilitatea de a renunța la diuretice nu a fost luată în considerare (deși a fost disponibilă în 13 (4.85%) cazuri recomandate. Am sesizat, de fapt, o minimă utilizare a medicamentelor cu un efect hipouricemic dovedit – Losartan în 9 (3.35%) din 60 (22.38%) de cazuri potențial posibil și statine sau Fenofibrat (nu a fost recomandat la 9.32% dintre pacienții diagnosticați cu hiperlipidemie). În cadrul cercetării, noi am comparat administrarea medicamentelor după vârstă și gradul de severitate (Figura 4.10).



**Fig. 4.10. Comparația administrării medicamentelor conform gradului de severitate a gutei și vârstei pacienților**

În cadrul tratamentului aplicat în staționar (Tabelul 4.22), AINS au fost folosite pe larg, din grupul I – 176 (35%) de pacienți și grupul II – 202 (40.3%) pacienți și în ambele cazuri – în gradul mediu de severitate a gutei.

**Tabelul 4.22. Administrarea tratamentului simptomatic pacienților incluși în studiu în funcție de vârstă**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
AINS	Nu	n	21	28	8	2	55	9
		%	24.4%	23.3%	29.6%	28.6%	24.1%	27.3%
		ÎÎ 95%, limita de jos	16.3%	16.5%	15.1%	6.5%	18.9%	14.4%
		ÎÎ 95%, limita de sus	34.2%	31.5%	48.2%	64.8%	30.0%	43.9%
	Da	n	65	92	19	5	173	24
		%	75.6%	76.7%	70.4%	71.4%	75.9%	72.7%
		ÎÎ 95%, limita de jos	65.8%	68.5%	51.8%	35.2%	70.0%	56.1%
		ÎÎ 95%, limita de sus	83.7%	83.5%	84.9%	93.5%	81.1%	85.6%
Glucocorticosteroizi	Nu	n	51	73	11	4	124	17
		%	59.3%	60.8%	40.7%	57.1%	54.4%	51.5%
		ÎÎ 95%, limita de jos	48.8%	51.9%	23.9%	23.5%	47.9%	34.9%
		ÎÎ 95%, limita de sus	69.2%	69.2%	59.4%	86.1%	60.8%	67.8%
	Da	n	35	47	16	3	104	16
		%	40.7%	39.2%	59.3%	42.9%	45.6%	48.5%
		ÎÎ 95%, limita de jos	30.8%	30.8%	40.6%	13.9%	39.2%	32.2%
		ÎÎ 95%, limita de sus	51.2%	48.1%	76.1%	76.5%	52.1%	65.1%
Colchicină	Nu	n	48	61	17	5	129	21
		%	55.8%	50.8%	63.0%	71.4%	56.6%	63.6%
		ÎÎ 95%, limita de jos	45.3%	42.0%	44.2%	35.2%	50.1%	46.6%
		ÎÎ 95%, limita de sus	66.0%	59.7%	79.1%	93.5%	62.9%	78.4%
	Da	n	38	59	10	2	99	12
		%	44.2%	49.2%	37.0%	28.6%	43.4%	36.4%
		ÎÎ 95%, limita de jos	34.0%	40.3%	20.9%	6.5%	37.1%	21.6%
		ÎÎ 95%, limita de sus	54.7%	58.0%	55.8%	64.8%	49.9%	53.4%

Notă: ÎÎ – interval de încredere; AINS – antiinflamatoare nesteroidiene, n – numărul de pacienți (absolut), % – numărul de pacienți în procente.

Glucocorticosteroizii au fost administrați – în grupul I – 98 (19.5%) de pacienți, în grupul II – 123 (24.5%) de pacienți, mai des de către pacienții din grupul II, cu gradul mediu de

severitate a gutei 104 (45.6% dintre 268 de pacienți) (ÎI 95%, 39.2%-52.1%), cel mai des în formă de injecții cu infiltrări intra sau periarticulare în articulațiile afectate. Colchicina a fost administrată în ambele grupuri: în grupul I – 107 (21.3%) de pacienți, în grupul II – 113 (22.5%) de pacienți (Tabelul 4.22) [154].

În cadrul tratamentului ambulatoriu cu medicamente uricodepresive în grupurile de pacienți, mai des a fost administrat Alopurinol – 185 (37%) de pacienți în grupul I și 211 (42%) pacienți în grupul II, decât Febuxostat – în grupul I – 57 (11.4%) de pacienți, în grupul II – 44 (8.8%) de pacienți (Tabelul 4.23).

**Tabelul 4.23. Comparația tratamentului uricodepresiv în condiții de ambulatoriu între loturile studiate și gradul de severitate**

			Vârsta, ani					
			<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
			Gradul de severitate			Gradul de severitate		
			Ușor	Mediu	Sever	Ușor	Mediu	Sever
Alopurinol	Nu	n	24	24	0	3	52	2
		%	27.9%	20.0%	0,0%	42.9%	22.8%	6.1%
		ÎI 95%, limita de jos	19.3%	13.6%	0	13.9%	17.7%	1,3%
		ÎI 95%, limita de sus	38.0%	27.8%	0	76.5%	28.6%	18.1%
	Da	n	62	96	27	4	176	31
		%	72.1%	80.0%	100.0%	57.1%	77.2%	93.9%
		ÎI 95%, limita de jos	62.0%	72.2%		23.5%	7.4%	81.9%
		ÎI 95%, limita de sus	80.7%	86.4%		86.1%	82.3%	98.7%
Febuxostat	Nu	n	57	94	25	6	191	27
		%	66.3%	78.3%	92.6%	85.7%	83.8%	81.8%
		ÎI 95%, limita de jos	55.9%	70.3%	78.3%	49.9%	78.6%	66.3%
		ÎI 95%, limita de sus	75.6%	85.0%	98.4%	98.4%	88.1%	92.0%
	Da	n	29	26	2	1	37	6
		%	33.7%	21.7%	7.4%	14.3%	16.2%	18.2%
		ÎI 95%, limita de jos	24.4%	15.0%	1.6%	1.6%	11.9%	8.0%
		ÎI 95%, limita de sus	44.1%	29.7%	21.7%	50.1%	21.4%	33.7%

Notă: ÎI – interval de încredere; n – numărul de pacienți (absolut); % – numărul de pacienți în procente.

Alopurinol este compensat 100% de către Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM), pacienții primindu-l gratis în cadrul tratamentului prescris de medicul de familie, dar

Febuxostat este compensat parțial, iar acest fapt influențează opțiunea pacientului, luând în considerare faptul că odată cu vârsta se mărește numărul de nosologii, care tot prevăd procurarea medicamentelor.

### **4.3. Sinteza capitolului**

Dezvoltarea gutei la vârstnici s-a manifestat, cel mai adesea, prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut influența diagnosticul anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost, semnificativ mai des, primele afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme, ceea ce a fost, de asemenea, remarcat în studiile multor savanți.

Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu gută au primit terapie cu Alopurinol, în timp ce normalizarea nivelului acidului uric pe fundalul Alopurinolului a fost observată numai în 20% din cazuri. Poate că acest fapt este asociat cu o doză insuficientă selectată de medicament, care nu oferă efectul hipouricemic necesar, deoarece doza medie de Alopurinol corespunde practic dozei subterapeutice atât la pacienții tineri, cât și la cei vârstnici [154, 157].

Astfel, dezvoltarea timpurie a hipertensiunii arteriale și a obezității este asociată cu dezvoltarea timpurie a gutei. Apariția frecventă a ambelor afecțiuni patologice care preced dezvoltarea gutei sugerează că acestea pot acționa în sinergie în cadrul sindromului metabolic, care este un predictor al dezvoltării gutei [93, 156].

În pofida cazurilor izolate de BCR înainte de debutul gutei analizate în prezentul studiu, rolul funcției renale scăzute ca factor provocator pentru hiperuricemie și gută a fost dovedit în lucrările multor autori moderni. O scădere moderată a funcției renale trece în majoritatea cazurilor fără manifestări clinice și se poate dezvolta pentru o lungă perioadă de timp, iar lucrul cu documentația medicală și datele anamnestică ale participanților în studiu a făcut posibilă doar înregistrarea unei scăderi pronunțate a funcției renale care precede dezvoltarea gutei, definită anterior de termenul de boală cronică renală [143, 157].

Datele prezentate susțin ipoteza că dezvoltarea anterioară a bolilor cronice netransmisibile asociate cu guta (HTA, ICC, nefrolitiază, BCR, obezitate) este însoțită de un debut anterior al gutei. Dezvoltarea timpurie a hipertensiunii arteriale, a CPI și a obezității la majoritatea reprezentanților grupului I conduce la dezvoltarea timpurie a tulburărilor metabolice, a leziunilor renale și oferă o „acumulare” de boli comorbide: cardiopatie ischemică, ICC, precum și gută.

Se poate presupune că creșterea incidenței gutei se corelează direct cu creșterea frecvenței acestor afecțiuni patologice în rândul populației, care sunt în prezent principalii factori provocatori pentru dezvoltarea gutei. Pe lângă asociațiile patogenetice, un alt factor provocator pentru gută este terapia medicamentoasă diuretică. În acest sens, trebuie remarcat faptul că la toți

cei 17 pacienți din grup care au primit diuretice înainte de debutul gutei, acestea au fost prescrise pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, adică în acest caz nu au fost medicamentele alese [148].

Cu toate acestea, după cum s-a menționat mai devreme, leziunile renale în gută pot apărea înainte de debutul articular al bolii și se pot manifesta printr-o dezvoltare anterioară a hipertensiunii arteriale și a nefrolitiazii. Rinichii sunt principalul organ care asigură concentrația de urați în corpul uman: 60-65% din urații din organism sunt eliminați zilnic prin rinichi, în timp ce din urații filtrați de rinichi, partea principală este reabsorbită și numai 3-10% sunt excretați din organism [158].

Este rezonabil să se presupună că orice afecțiune patologică care conduce la o scădere a funcției renale poate provoca dezvoltarea hiperuricemiei. La rândul său, o scădere a eficienței transportului de uree se poate datora atât mutațiilor genetice ale transportatorilor de uree, cât și prezenței unor afecțiuni patologice dobândite, cum ar fi hipertensiunea arterială.

Cu toate acestea, ICC, nefrolitiază pot fi direct legate de nefropatia gutoasă și anume nefrolitiază urică, în multe cazuri precedând manifestarea articulară a gutei [157].

Această concluzionare este confirmată de un număr semnificativ de pacienți cu dezvoltarea nefrolitiazii la o vârstă fragedă care precede dezvoltarea timpurie a gutei în studiu. S-a demonstrat că nefrolitiază este asociată cu riscul de a dezvolta gută. Formarea uraților poate fi, de asemenea, afectată de insuficiența funcției de amoniogeneză în rinichi, manifestată prin acidurie și cristalizarea AU, provocată de prezența oricărei patologii renale, precum și asociată cu obezitatea, adesea anterioară gutei la pacienții din studiul nostru [159, 160].

## 5. COSTURILE TRATĂRII UNUI PACIENT ÎN VÂRSTĂ CU GUTĂ

### *5.1. Calcularea și analiza costurilor directe ale acordării asistenței medicale pacienților cu gută în funcție de vârstă și comorbiditate*

Costurile tratării unui pacient vârstnic cu gută sunt în mare parte legate de tratamentul afecțiunilor comorbidităților și al complicațiilor. Luând în considerare bolile comorbide, la calcularea costurilor medicale directe ale tratării unui pacient cu gută, în conformitate cu standardele de îngrijire medicală pentru pacienții cu gută, HTA, cardiopatie ischemică, ICC, nefrolitiază, BCR, DZ de tip 2, s-au utilizat tarife pentru serviciile medicale furnizate în cadrul programului național de asigurare obligatorie în medicină.

Scopul acestei lucrări este de a raporta costurile dintr-un eșantion mare conform PCN utilizate în tratamentul pacienților cu gută, ținând cont nu doar de maladia principală, dar și de comorbidități, având în vedere persoanele vârstnice, descriind în detaliu funcțiile tehnice ale TCAT și ilustrând utilizarea acestui instrument de calcul al costurilor.

Pentru calcule, a fost utilizată rata de spitalizare în timpul anului (K), care a avut diferențe semnificative în grupuri: în grupul I a fost de 0.9; în grupul II – de 1.4, ( $p=0.001$ ). Au fost determinate costurile tratării gutei și a fiecăreia dintre bolile care o însoțesc timp de 1 an calendaristic (Tabelul 5.1). S-a presupus că costul tratamentului în ambulatoriu al fiecărei boli pentru un an conform PCN a constituit aceeași sumă în grupuri. Cel mai scump a fost tratamentul în ambulatoriu al DZ de tip 2, de 3.5 ori mai mare decât costul tratamentului internat în grupul I (78% și, respectiv, 22% din costurile totale) și de 2 ori în grupul II (67% și, respectiv, 33%), ceea ce se datorează particularităților îngrijirii medicale pentru această boală: tratamentul relativ scump primit în mod constant și absența manipulărilor chirurgicale sau a altor tipuri de îngrijire internată de înaltă tehnologie. Printre alte comorbidități, cu excepția DZ de tip 2, costul tratamentului ambulatoriu și în staționar în grupul I a fost corelat ca 1:7 – 13% din costul tratării bolii, în medie, a reprezentat furnizarea de îngrijire în ambulatoriu și 87% pentru furnizarea de îngrijire în ambulatoriu. În grupul II, costul îngrijirii spitalicești a fost ușor mai mare decât în grupul I, cu o incidență mai mare a tratamentului în staționar (în medie, cu excepția DZ de tip 2, 8% din totalul îngrijirilor medicale au reprezentat îngrijirea în ambulatoriu și 92% – îngrijirea în spital). Cel mai costisitor a fost tratamentul în spital al BCR și al cardiopatiei ischemice.

Valoarea acestei sume a fost influențată de:

- durata semnificativă a tratamentului în staționar (30 de zile);
- furnizarea de îngrijire specializată, de înaltă tehnologie, în conformitate cu standardele utilizate (impunerea de anastomoze pe vasele coronariene în cardiopatie ischemică, hemodializă, plasmafereză în BCR);
- cantitatea semnificativă de servicii medicale furnizate conform PCN.

**Tabelul 5.1. Costurile tratamentului gutei și al fiecărei maladii comorbide timp de 1 an calendaristic, LMD**

Nosologie	Costurile tratamentului în ambulatoriu, LMD (% din costurile totale)		Costurile tratamentului în staționar, LMD (% din costurile totale)		Costuri totale, LMD	
	Grupul I	Grupul II	Grupul I	Grupul II	Grupul I	Grupul II
<b>Gută</b>	6 127 (23.5%)	6 127 (15.2%)	19 946 (76.5%)	34 194 (84.8%)	26 073	40 321
<b>HTA</b>	2 030 (14.5%)	2 030 (8.9%)	12 001 (85.5%)	20 574 (91.1%)	14 031	22 604
<b>CPI</b>	2 580 (2.6%)	2 580 (1.5%)	96 348 (97.4%)	165 169 (98.5%)	98 928	167 749
<b>ICC</b>	5 149 (14.9%)	5 149 (9.3%)	29 218 (85.1%)	50 089 (90.7%)	34 367	55 238
<b>Nefrolitiază</b>	4 508 (9.9%)	4 508 (6.0%)	41 004 (90.1%)	70 293 (94.0%)	45 512	74 801
<b>BCR</b>	25 127 (18.4%)	25 127 (11.6%)	111 115 (81.6%)	190 484 (88.4%)	136 242	215 611
<b>DZ de tip 2</b>	44 266 (77.6%)	44 266 (66.9%)	12 740 (22.4%)	21 841 (33.1%)	57 006	66 107

Notă: HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; ICC – insuficiență cardiacă cronică; BCR – boală cronică renală; DZ de tip 2 – diabet zaharat de tip 2; LMD – Leu Moldovenesc.

O analiză comparativă a costurilor de îngrijire a gutei și a bolilor comorbide în grupuri este prezentată mai jos.

Astfel, conform Protocolului clinic național „Guta la adult” (PCN-84) ediția 2018, la capitolul de stabilirea diagnosticului sunt plasate 4 subgrupuri principale, evolutive ale gutei, care prevăd:

- Diagnosticul de hiperuricemie asimptomatică se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului de laborator.
- Diagnosticul de artrită gutoasă acută se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator.
- Diagnosticul de gută intercritică se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator.
- Diagnosticul de artrită gutoasă cronică se confirmă prin datele anamnestice, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator.

Astfel, urmărind recomandările PCN-84, putem nota faptul investigațiilor obligatorii la diferite nivele de acordare a asistenței medicale:

- AMP – nivel obligator

Hemoleucograma/Analiza generală a urinei/Acidul uric în urina de 24 de ore/Glicemie/Testul de toleranță la glucoză/Lipidograma/Ureea și creatinina serica/Investigații

biochimice ale sângelui: bilirubina, proteina totală, albumina, ALT, AST, Fe seric/Probele Funcționale Renale/Radiografia articulațiilor afectate.

- Nivel consultativ specializat

Coagulograma: protrombina, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, D-dimerii ECG/Radiografia organelor cutiei toracice (suspectare de patologie a organelor cutiei toracice)/Puncția articulară sau tofusurilor cu examinarea microscopică a acestor fluide/Ecografia articulațiilor/DXA/EcoCG+Doppler/USG rinichilor+organelor bazinului mic.

- Nivelul de staționar

Echilibrul acido-bazic, lactatul seric/ $Ca^{++}$ /Determinarea uricemiei/ECG/Radiografia organelor cutiei toracice (suspectare de patologie a organelor cutiei toracice)/Puncția articulară sau tofusurilor cu examinarea microscopică a acestor fluide/Ecografia articulațiilor/DXA/EcoCG+Doppler/USG rinichilor+organelor bazinului mic/Scintigrafia cu Tehnețiu pirofosfat.

Aceste investigații diagnostice au culminat cu recomandări de tratament, pe care noi le-am luat în calcul ținând cont doar de principiul atacului, perioadei intercritice:

- AINS – Diclofenacum 150-200 mg/24 de ore sau Nimesulidum 200 mg/24 de ore sau Lornoxicamum 16 mg/24 de ore sau Eterocoxibum 120 mg/24 de ore.

- Colchicinum – în caz de intoleranță sau contraindicații la AINS – per os – 0.6 (1.0) mg urmat de 0.6 (1.0) mg cu 1 oră mai târziu cu apariția următoarelor semne: stoparea accesului acut, apariția efectelor adverse gastrointestinale (greață, vomă, diaree). În zilele ulterioare se indica câte 0.5 – 0.6 (1.0) mg în 24 de ore. (N.B.: comprimat de 0.6 mg de Colchicinum este registrat în țările Europene; comprimat de 1.0 mg de Colchicinum este registrat în Republica Moldova).

- Glucocorticosteroizi – doar în caz de ineficiență a tratamentului cu AINS și Colchicinum.

- Alopurinolum în doze de la 100 până 900 mg în 24 de ore având scopul terapeutic menținerea normouricemiei.

- În cazul intoleranței la Alopurinolum se indică Febuxostatum 80 sau 120 mg în 24 de ore, având scopul terapeutic menținerea normouricemiei.

Așadar, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizare în Protocolul clinic național putem concluziona, că, în caz de prezență la pacient a gutei solitare, costurile medicale vor constitui:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an – 628.09±35.8 LMD
- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc – 8466.17±124.5 LMD



- Costurile anuale generale în caz de gută solitară, % din costurile totale – 6554.48±112.7 LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulatoriu și cel puțin o singură dată la doi ani necesită tratament în staționar – costurile pentru un an vor constitui  $628.09+4233.08=4861.18\pm 98.9$  LMD. Însă, este necesar de a menționa ponderea evoluțiilor severe ale artritei gutoase, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea pacienților sunt spitalizați anual, crescând sinei costurile tratamentului de  $628.09+8466.17=9094.26$  LMD cu o elongare a costului indirect la  $10787.56\pm 177.9$  LMD.

Pe de altă parte, conform Protocolului clinic național „Hipertensiunea arterială la adult” (PCN-1) ediția 2020 și recomandările European Society of Hypertension (Societatea Europeană de Hipertensiune), la capitolul de stabilire diagnosticului sunt plasate mai multe subgrupuri principale, evolutive ale hipertensiunii arteriale, însă noi, prin prisma acțiunii procesului gutos asupra rinichiului, am ales doar subcapitolul hipertensiunii arteriale secundare, care prevede:

- Tactica de conduită a pacientului hipertensiv și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare a organelor țintă și de riscul cardiovascular.

- HTA secundară necesită în majoritatea cazurilor tratamentul cauzelor primare, identificarea cărora necesită implicarea specialiștilor din diferite domenii.

- HTA rezistentă necesită examinare clinică și paraclinică aprofundată, cu utilizarea metodelor disponibile la nivel consultativ. Ajustarea terapiei medicamentoase combinate din 3 și mai multe preparate necesită implicarea specialistului.

- Tactica de conduită a pacientului hipertensiv și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de afectare a organelor-țintă și de riscul cardiovascular. Deciziile cu privire la ajustarea tratamentului vor necesita implicarea mai multor specialiști consultanți și, în unele cazuri, supraveghere în condiții de staționar.

Așadar, investigațiile recomandate în calitate de obligatorii includ:

- Glicemie à jeun și HBA1c
- Lipide serice: colesterol total, LDL- colesterol, HDL- colesterol, trigliceride serice
- Acid uric seric
- Creatinină serică
- Hemoglobina și hematocrit
- Sodiu și potasiu seric
- Clearance-ul creatininei estimat sau rata filtrării glomerulare

• Analize urinare (completate prin microalbuminurie prin dipstick și examenul microscopic)

• Proteinuria cantitativă

• Electrocardiograma

• Ecocardiografia

• Ultrasonografia carotidiană 2D duplex

• Ultrasonografia arterei periferice/abdominală

• Monitorizarea Holter în caz de aritmii

• Test de efort

• Velocitatea undei pulsului

• Indicele gleznă-braț

• Examenul fundului de ochi

• Monitorizarea TA ambulatorii pe 24 de ore și la domiciliu

• Evidențierea suplimentară a leziunilor cerebrale, cardiace, renale și vasculare, - obligatorie în hipertensiunea complicată.

• Evidențierea hipertensiunii arteriale secundare, când aceasta este sugerată de antecedente, examenul fizic sau testele de rutină: măsurarea reninei, aldosteronului, corticosteroizilor, catecolaminelor plasmatică și/sau urinare, arteriografie, ecografie renală și suprarenală, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară.

Principalele beneficii ale terapiei antihipertensive se datorează scăderii TA. Baza terapiei antihipertensive o constituie cinci clase majore de medicamente – diuretice tiazidice, antagoniștii canalelor de calciu, IECA, antagoniștii receptorilor angiotensinei și  $\beta$ -blocantele. Însă, în cazul pacientului gutos utilizarea diureticelor tiazidice nu este recomandabilă din cauza impactului său negativ asupra uricemiei și agravării evoluției procesului gutos. Utilizarea tiazidicelor grăbește evoluția spre o gută cronică tofacee. Se recomandă inițierea terapiei cu o combinație fixă din două medicamente din diferite grupe, ceea ce permite un control mai eficient al valorilor TA și creșterea aderenței pacientului la tratament. La fel, Protocolul clinic național stipulează:

Cea mai eficientă strategie terapeutică pentru controlul terapiei este una care:

• încurajează folosirea combinațiilor terapeutice la majoritatea pacienților, în special în contextul țintelor terapeutice mai mici; permite folosirea terapiei cu combinații în tabletă unică (CTU) pentru majoritatea pacienților pentru îmbunătățirea aderenței la tratament;

- urmează un algoritm de tratament care este simplu, se aplică tuturor pacienților, este pragmatic, cu folosirea terapiei cu combinații în tabletă unică ca terapie inițială pentru majoritatea pacienților, cu excepția celor cu TA normal-înaltă și la pacienții vârstnici, fragili.

Alegerea unei combinații de medicamente, ca și evitarea altora, trebuie să ia în considerare următoarele:

- experiența favorabilă sau nefavorabilă a pacientului individual cu o anumită clasă de componente;

- efectul medicației asupra factorilor de risc cardiovascular al fiecărui pacient;

- prezența afectării subclinice de organ, a afecțiunii clinice cardiovasculare, a bolii renale sau a diabetului, care pot fi tratate mai favorabil cu anumite medicamente decât cu altele, *dar necesită extindere pentru pacienții cu hiperuricemie și gută*;

- prezența altor dereglări care poate limita folosirea unor anume clase de medicamente antihipertensive – *și îndeosebi hiperuricemia și gută, prezența diferitor expresii ale nefropatiei gutoase înca o consecință a BCR*;

- posibilitatea interacțiunii cu medicamente folosite pentru alte condiții;

- costul medicamentelor, pentru pacientul individual sau pentru prestatorul de asistență medicală, dar considerațiile legate de cost nu trebuie niciodată să predominie asupra eficacității, tolerabilității și protecției fiecărui pacient”.

O continuă atenție trebuie acordată efectelor adverse ale medicamentelor, pentru că unele dintre acestea sunt capabile să amplifice acumularea serică de acid uric și să contribuie la evoluția negativă, crescând costurile de tratament și diagnostic.

Așadar, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizare în Protocolul clinic național „Hipertensiunea arterială la adult”, putem concluziona, că în caz de prezență a hipertensiunii arteriale la pacient cu gută, costurile medicale vor constitui suplimentar:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an – 132.82±17.4 LMD

- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc – 5449.62±81.2 LMD

- Costurile anuale generale în caz de hipertensiune arterială secundară, % din costurile totale – 6672.76±91.6 LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulator și cel puțin o singură dată la doi ani are nevoie de tratament în staționar, costurile pentru un an vor fi de 132.82+5449.62=5582.44±101.4 LMD. Însă, este necesar de a menționa ponderea evoluțiilor severe ale hipertensiunii arteriale la pacienții cu gută, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea

pacienților sunt spitalizați de mai multe ori pe an în diferite staționare, crescând sinei costurile tratamentului.

O asociere extrem de frecventă a gutei poate fi considerată boala cronică de rinichi. Această asociere, din start, crește extrem se semnificativ costurile de diagnostic, management și tratament, fapt ce recomandă depunerea tuturor eforturilor posibile pentru a prevedea afectarea renală în gută și evoluția spre rinichi gutos și boală cronică de rinichi.

La mulți pacienți, guta este însoțită de boală cronică renală, ceea ce complică semnificativ alegerea terapiei în astfel de cazuri. Cu toate acestea, nu există încă recomandări clare pentru tratamentul gutei la pacienții cu BCR pe baza datelor din studii ample. Ghidurile naționale și internaționale disponibile pentru gestionarea pacienților cu gută sunt contradictorii și vagi.

Prezența BCR la pacienții cu gută poate avea consecințe fatale: într-un studiu retrospectiv amplu de cohortă bazat pe populație, raportul de risc (RR) de deces de cinci ani din orice cauză la pacienții cu gută cu BCR comparativ cu cei fără BCR din grupa de vârstă  $\geq 55$  de ani, a fost de 1.50 (ÎI 95%, 1.37%-1.65%) [117].

Rezultatele studiului nostru au arătat că, împreună cu nivelurile serice ale proteinei C reactive, istoricul familial de boală coronariană prematură, hipercolesterolemia și nivelurile serice de acid uric  $>552$   $\mu\text{mol/L}$ , stadiul III sau mai mult BCR este un factor independent în decese cardiovasculare. În plus, cum am demonstrat anterior în grupurile pacienților noștri, RFG este un factor care contribuie la progresia gutei, în special, la dezvoltarea timpurie a tofilor subcutanat.

Astfel, Protocolul clinic național „Insuficiența renală cronică la adult” (PCN-21) ediția 2017, la capitolul de stabilire a diagnosticului și tratamentului sunt plasate măsuri care prevăd:

- Aprecierea RFG permite suspectarea și confirmarea BCR.
- Spitalizarea este necesară în caz de dificultăți în stabilirea cauzei BCR, progresării rapide a BCR, survenirea stărilor de urgență, necesitatea efectuării puncției biopsiei renale și necesității de tratament substitutiv al funcției renale.
- Optimizarea regimului și alimentației micșorează progresarea procesului patologic în rinichi și diminuează frecvența dezvoltării complicațiilor.
- Stoparea sau încetinirea progresării BCR prin menținerea TA sub 130/85 mm Hg și tratamentul bolii de bază, eficacitatea fizioterapiei, fitoterapiei și kinetoterapiei în BCR nu sunt dovedite.
- La externare este necesar de a elabora și recomanda pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.

Având în vedere severitatea patologiei, impactul ei sever asupra calității vieții și speranței de viață, PNC-21 recomandă următoarele investigații, care explică costurile mari ale patologiei:

- Hemoleucograma
- Anemie normocromă, normocitară
- Hematocritul și trombocitele
- Ureea și creatinina serică
- RFG
- Acidul uric în ser
- Glucoza sângelui
- Investigații biochimice ale sângelui: Bilirubina, Proteina totală, Albumina, ALT, AST,

Fe total

- Lipidograma
- Echilibrul acido-bazic
- Ionograma (Na, K, Ca, Mg, P, Cl)
- Coagulograma: Protrombina, Fibrinogenul, Activitatea fibrinolitică, timpul de tromboplastină parțial activat, D-dimeri, testul cu o fenantrolină etc.
- Grupa de sânge, Rh-factor
- Investigații virusologice: HBsAg, metoda imunoenzimatică, Anti-HBsAg, Anti-HCV, Analiza SIDA (pacienților cu suspectare la infecții virale și care necesită transfuzii de sânge și substituenții lui)
- Microreacția cu antigen cardiolipidic și reacția Wasserman (pacienților care necesită transfuzii de sânge și substituenții lui și/sau au suspectare pentru infecție specifică)
- Statusul imun:
  - limfocite T,B,
  - imunoglobuline sânge,
  - complexe imune circulante (pacienților cu posibilitatea de transplant renal)
- Urina sumară (volum, densitate, dozarea proteinelor, sediment)
- Proba Zimnițki (suspectare la dereglarea funcției de concentrație a rinichilor)
- Proba Neciporencu (suspectare la leucociturie și hematurie mascată)
- Proteinuria noctemerală (în caz de depistare a proteinuriei în sumarul urinei)
- Urocultura (pentru bolnavii cu suspectare la infecții urinare)
- Radiografia organelor cutiei toracice (pacienților cu suspectare la patologie a organelor cutiei toracice)

- ECG
- Ecocardiografia
- USG organelor abdominale, rinichilor și vezicii urinare
- Renograma cu izotopi
- Radiografia renală simplă și urografia i/v
- Fibrogastroduodenoscopia (pacienților cu suspectare la afecțiuni ale tractului gastrointestinal – hemoragii, ulcer etc.)
- Consultația specialiștilor: Otorinolaringolog, Oftalmolog, Endocrinolog (după indicație)
- Puncție biopsie renală și/sau a mucoaselor (după indicație)

Tratamentul de bază constă în stoparea progresiei bolii cronice de rinichi, care include tratament conservator:

- Tratamentul HTA (vezi PCN „HTA la adult”) – toți agenții antihipertensivi pot fi utilizați pentru reducerea presiunii arteriale în cazul BCR, cu atenționare pentru diuretice.
- Tratamentul substitutiv proteic: Aminoacizi esențiali, Derivați keto- și hidroxi ai aminoacizilor esențiali: Aminosteril, Ketosteril.
- Terapia hipolipemiantă la pacienții cu macroangiopatie (inclusiv ateroscleroză), diabet zaharat și risc cardiovascular majorat: Statine, Fibrati.
- Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfocalcic: Preparate de Ca și vit. D, Chelatori de fosfați, Paratiroidectomia.
- Tratamentul infecțiilor intercurrente: Principii de tratament: tratament antibacterian conform antibiogramei, dozele de antibiotic trebuie adaptate gradului de alterare a RFG, este necesară monitorizarea creatininei serice pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul anemiei: Obiectivul tratamentului  $Hb \geq 110 \text{ g/L}$ , preparate de fier, acid folic (vitamină B<sub>9</sub>), vitamină B<sub>12</sub>, eritropoietină recombinantă umană.
- Tratamentul hiperkaliemiei: Limitarea alimentelor bogate în kaliu, Anularea medicamentelor cu efect de retenție a kaliului în organism; modificarea distribuției kaliului (perfuzii soluții glucoză 10% 500-750 ml și/sau bicarbonat de sodiu 4% 40-60 ml, sub controlul echilibrului acido-bazic), Antagonizarea efectelor biologice ale kaliului (sol. Gluconat de calciu 10% 10-30 ml i.v.)

Costul unei ședințe de dializă achitat de CNAM variază de la 1696 LMD la 2195 LMD, iar lunar de astfel de servicii beneficiază în jur de 780 LMD de beneficiari. Astfel, cel mai mic cost al dializei pentru un an ar constitui:  $(1696 \text{ LMD} \times 2 \text{ (ori pe săptămână)}) \times 52 \text{ (săptămâni în an)} = 176.384 \text{ mii LMD}$ .

Așadar, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizare în Protocolul clinic național 21, putem concluziona, că în caz de prezență la pacient a BCR, costurile medicale vor constitui:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an – 140.09±15.8 LMD
- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc – 10602.21±141.5 LMD
- Costurile anuale generale în caz de gută solitară, % din costurile totale – 12863.13±201.7 LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulatoriu și cel puțin o singură dată pe an necesită tratament în staționar, costurile pentru un an vor fi de 140.09+10602.21=10742.3±115.2 LMD. Însă, este necesar de a menționa asocierea frecventă cu hemodializă, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea pacienților sunt spitalizați anual, crescând sinei costurile tratamentului cu o elongare a costului indirect la 12863.13±201.7 LMD.

O altă asociere frecventă a gutei, mai ales când ea se asociază cu hipertensiunea arterială, poate fi considerată insuficiența cardiacă cronică. Această asociere crește semnificativ costurile de diagnostic management și tratament.

Astfel, Protocolul clinic național „Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult” (PCN-82) ediția 2017, la capitolul de stabilire a diagnosticului și tratamentului sunt plasate măsuri care prevăd:

- Tactica de conduită a pacientului cu ICC cronică și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul și tipul (sistolică sau distolică) de disfuncție ventriculară, de severitatea simptomelor și semnelor clinice ale ICC și de condițiile asociate care determină prognoza pacientului cu ICC.

- Prin identificarea precoce a exacerbării ICC se pot lua decizii despre optimizarea tratamentului farmacologic și aplicarea măsurilor educaționale, ceea ce poate reduce rata de spitalizare a pacienților cu ICC.

- Condițiile clinice, în care este necesară spitalizarea pacientului cu ICC, implică necesitatea de supraveghere strânsă clinică și ajustarea tratamentului, uneori pe parcursul minutelor și orelor, ceea ce este dificil de realizat în condiții de ambulatoriu.

- Optimizarea tratamentului farmacologic pacienților cu ICC reduce morbiditatea și mortalitatea lor.

În calitate de tratament ambulatoriu:

- Toți pacienții cu disfuncție sistolică a VS necesită inițierea tratamentului cu IECA (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei)/ARA (antagoniștii receptorilor angiotensinei)

- După ajustarea dozelor de IECA/ARA, pacienții simptomatici necesită inițierea tratamentului cu beta-adrenoblocante

- Pacienții cu semne și simptome de congestie necesită administrarea diureticilor de ansă

- Pacienții cu ICC simptomatică și disfuncție severă a VS necesită inițierea tratamentului cu antagoniștii aldosteronului

- Pacienții cu fibrilație atrială au indicații pentru administrarea Digoxinum cu scop de reducere a ratei ventriculare

- Intervenții educaționale

Astfel, costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an constituie 349.89 LMD, dacă se notează doar prezența insuficienței cardiace cronice cu un coeficient de cel puțin 1.0, dacă pacientul se prezintă compliant la tratament. Lista investigațiilor necesare pentru diagnostic include:

- Hemoleucograma

- Trombocite

- INR ((International normalised ratio) este o analiza care se efectueaza cu scopul de a evalua functia de coagulare a sangelui), indexul protrombinic

- Proteina C-reactivă

- D-dimeri

- Ureea, creatinina și electroliți (Na, K)

- Glucoza sangvină

- CFK-MB (fracțiunea miocardică a creatinkinazei)

- Troponine

- Gaze arteriale

- Transaminaze, bilirubina

- Nivelul TSH în ser

- BNP (testul peptidei natriuretice cerebrale) sau NTproBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

- Electrocardiograma

- Ecocardiografia cu regim Doppler

- Radiografia toracică

- Coronaroangiografia

Tratamentul pacienților cu ICC și cardiopatie ischemică include:



- IECA: la pacienții cu CPI și ICC simptomatică cu fracție de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) afectată (< 40%), cât și la cei cu FE a VS păstrată.

- ARA: la pacienții după IM cu ICC simptomatică sau cu disfuncție sistolică, care nu tolerează IECA.

- Beta-adrenoblocantele: la pacienții cu CPI și ICC simptomatică cu FE a VS afectată (<40%).

- Ivabradina: suplimentar la beta-adrenoblocante când persistă angina pectorală sau ca alternativă la beta-adrenoblocante.

- Nitrații: pot fi utilizați pentru tratamentul anginei pectorale la pacienții cu ICC cu FE a VS redusă.

- Trimetazidinum: poate fi utilizată în cazul persistenței anginei pectorale în pofida tratamentului cu beta-adrenoblocante (sau ca alternativă).

- Antagoniștii canalelor de calciu: pot fi utilizați pentru tratamentul anginei pectorale. La pacienții cu FE a VS redusă este recomandată doar Amlodipinum.

- Statinele (Lovastatinum, Simvastatinum, Atorvastatinum): sunt recomandate la toți pacienții cu CPI cu sau fără disfuncție sistolică a VS.

Managementul insuficienței renale la pacienții cu ICC:

- insuficiența renală este frecvent întâlnită la pacienții cu ICC și prevalența ei crește odată cu severitatea ICC, vârsta și anamneza de hipertensiune arterială și diabet zaharat;

- prezența insuficienței renale la pacienții cu ICC are o legătură strânsă cu creșterea mortalității și morbidității;

- determinarea genezei insuficienței renale la pacienții cu ICC este obligatorie, pentru a exclude insuficiența renală reversibilă, cauzată de hipotensiune arterială, deshidratare, alterarea funcției renale sub influența medicamentelor, ca IECA, antagoniștii receptorilor angiotensinei (ARA) sau medicația concomitentă (de ex. antiinflamatoare nesteroidiene) și stenoza arterelor renale.

Așadar, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizare în Protocolul clinic național „Insuficiența cardiacă cronică”, putem concluziona, că în caz de prezență la pacient a ICC, costurile medicale vor constitui:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an – 349.89±19.2 LMD
- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc – 11246.49±188.5 LMD
- Costurile anuale generale în caz de asociere cu ICC solitară, % din costurile totale – 8222.66±115.5 LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulatoriu și cel puțin o singură dată pe an necesită tratament în staționar, costurile pentru un an vor fi de  $349.89+11246.49=11596.38\pm 201.4$  LMD. Însă, este necesar de a menționa asocierea frecventă cu evidența medicului specialist, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea pacienților sunt spitalizați anual, crescând sinei costurile tratamentului cu o elongare a costului indirect la  $13846.07\pm 201.7$  LMD.

În cele din urmă, este imposibil să nu menționăm o astfel de afectare frecventă a rinichilor ca nefrolitiază, care, potrivit diferitor autori, este detectată în 20-70% din cazuri (în funcție de metodele de diagnosticare). Astfel, conform datelor noastre, nefrolitiază pronunțată clinic cu prezența colicii renale este detectată la doar 5-7% dintre pacienți. Utilizarea USG renal crește numărul acestor pacienți cu până la 70%. În orice caz, nefrolitiază în gută este detectată de sute de ori mai des decât la pacienții fără gută și adesea (în 40% din cazuri) precede manifestările articulare ale bolii. Așadar, este imposibil de a calcula impactul economic al gutei fără de a lua în calcul prezența nefrolitiază. Deci, conform Protocolului clinic național „Urolitiază la adult” PNC-88 editat în 2020, sunt recomandabili următorii pași în stabilirea diagnosticului:

- Confirmarea prezenței nefrolitiază;
- Depistarea severității și particularităților nefrolitiază;
- Stabilirea prezenței complicațiilor acute și cronice ale urolitiază, precum și maladiilor asociate, care pot influența managementul nefrolitiază; scopurile care pot fi atinse prin următoarele investigații pentru stabilirea activă a diagnosticului:

- Analiza generală de urină;
- Testul Neciporenko;
- Gradul de afectare a funcției de filtrație (în prezența diurezei nictemerale cel puțin 500 ml);

- Analiza generală de sânge;
- Examinări biochimice de bază ale sângelui (creatinina, ureea (severitatea sindromului uremic), glicemia (diabet zaharat), ALT (sindromul citolizei hepatice), bilirubina (directă, indirectă și totală), sodiul, potasiul, calciul, fosfați, magnezie, acidul uric);

- Biochimia urinei (sodiul, potasiul, calciul, fosfați, struvita, cistina, acidul uric, oxalați);
- Examinările imunologice de bază (AgHbs, anti-Hbs, anti-HBc IgG, IgM, anti-HCV, anti-VHD (patologia hepatică), analiza SIDA, reacția MRS (analiză serologică la sifilis); Rh și grupa de sânge);

- Coagulograma;

- Examinările culturale (urocultura, hemocultura, însămânțarea din alte țesuturi și lichide biologice);

- Prezența complicațiilor cardiovasculare (cardiopatie ischemică, hipertrofia ventriculului stâng);

- Radiografia/MRF toracică;
- Ecografia reno-vezicală;
- Examen radiologic a sistemului uropoietic;
- Examenul endoscopic;
- TC (eventual cu contrast) sau RMN.

Aproape toți pacienții cu gută au factori care contribuie la formarea calculilor renali: factor alimentar, hiperuricemie cronică, hiperuricozurie, în special la începutul bolii, pH urinar constant scăzut în legătură cu aceasta, tulburări ale circulației intrarenale, hipertensiune arterială, insuficiență renală, procese obstructive ale tractului urinar inferior la bărbații vârstnici, care determină o încetinire a urodinamicii. În ceea ce privește compoziția minerală, majoritatea pietrelor sunt mixte, totuși, de regulă, predomină unul dintre tipurile de săruri. În strânsă legătură cu aceasta este reacția urinei în timpul perioadei de cristalizare. De exemplu, oxalații se caracterizează prin urină acidă, urații sunt puternic acizi, iar fosfații sunt puternic alcalini. Pietrele de oxalat se formează cel mai lent, iar pietrele urate se formează mai repede.

Astfel, Protocolul clinic național în tratamentul nefrolitiazii recomandă:

- Fitoterapia infecțiilor tractului urinar asociate ale sistemului uropoietic;
- Tratament analgezic;
- Tratament antispastic;
- Tratamentul patogenetic medicamentos al nefrolitiazii;
- Terapia antibacteriană în nefrolitiază;
- Tratamentul hemostatic în nefrolitiază complicată cu hematurie;
- Metodele de eliminare activă a calculilor în nefrolitiază.

Așadar, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizate în Protocolul clinic național „Urolitiază la adult” putem concluziona că, în caz de prezență la pacient cu gută a acestei complicații, costurile medicale vor constitui:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an –  $70.04 \pm 7.1$  LMD
- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc –  $6227.05 \pm 77.7$  LMD
- Costurile anuale generale în caz de asociere a nefrolitiazii, % din costurile totale –  $4429.01 \pm 115.2$  LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulatoriu și cel puțin o singură dată în an necesită tratament în staționar, costurile pentru un an vor fi de  $70.04+6227.05=6297.09\pm 201.4$  LMD. Însă, este necesar de a menționa ponderea evoluțiilor severe ale nefrolitiazii, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea pacienților sunt spitalizați anual, crescând sinei costurile tratamentului cu o elongare a costului indirect la  $7542.37\pm 199.6$  LMD.

Prezența comorbidităților complică semnificativ managementul pacienților cu gută și afectează prognosticul pe termen lung. Asocierea gutei cu diabetul zaharat de tip 2 a fost observată cu mai mult de o sută de ani în urmă, a fost confirmată în mod repetat, dar continuă să ridice multe întrebări.

Există o relație complexă între diabetul zaharat de tip 2 și gută. Pe de o parte, prezența diabetului zaharat de tip 2 poate fi asociată cu un risc crescut de gută la acest grup de pacienți din cauza comorbidităților precum hipertensiunea, obezitatea și SM, care sunt factori de risc pentru ambele boli [144].

Pe de altă parte, unele mecanisme fiziopatologice ale diabetului zaharat de tip 2 pot reduce riscul de gută, de exemplu, prin reducerea intensității răspunsului inflamator și a efectului uricozuric al glicozuriei – hiperglicemia crește excreția AU. De exemplu, rezultatele unei meta-analize au arătat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au avut un risc semnificativ mai mic de a dezvolta gută [144].

Efectul HU asupra metabolismului carbohidraților este un factor de risc independent cunoscut pentru creșterea mortalității în diabetul zaharat de tip 2 și există toate motivele să credem că nivelurile serice de AU sunt o țintă terapeutică potențială la persoanele cu SM și diabet zaharat de tip 2. Existența unei relații între HU și DZ de tip 2 ne permite să vorbim despre oportunitatea căutării medicamentelor care au un efect pozitiv combinat asupra metabolismului purinic și glucidic.

În DZ, stresul oxidativ crescut se poate datora activității mai mari a xantin oxidazei. În pofida dovezilor că xantin oxidaza și/sau activitatea insulinică pot fi asociate cu riscul de diabet zaharat de tip 2, s-au obținut rezultate contradictorii în studiile privind eficacitatea inhibitorilor de xantin oxidază în diabetul zaharat de tip 2. S-a sugerat că administrarea Alopurinolului poate ajuta la îmbunătățirea sensibilității la insulină și la scăderea nivelului de glucoză din sânge.

Astfel, necesită atenție examinarea minuțioasă a asocierii comorbide a gutei cu diabetul zaharat, care, conform Protocolului clinic național „Diabetul zaharat necomplicat” PCN-33, prevede următoarele obiective diagnostice:

- Prezența cel puțin a 2 criterii de diagnostic pentru diabetul zaharat.

• Diagnosticul precoce al diferitor dereglări ale metabolismului glucidic și al diabetului zaharat necesită implicare terapeutică imediată prin optimizarea stilului de viață (OSV) și inițierea tratamentului timpuriu cu scopul evitării dezvoltării complicațiilor.

• Depistarea precoce a diabetului zaharat de tip 1 permite inițierea tratamentului timpuriu cu scopul evitării dezvoltării complicațiilor.

• Scopul este îndepărtarea în timp a apariției complicațiilor diabetice.

• Conduita pacientului este diferită în funcție de tipul diabetului, de complicații și de patologia asociată.

Conform Protocolului menționat aceste obiective sunt bazate pe un șir de investigații, care determină impactul economic și financiar important asupra managementului pacientului cu gută, la care se asociază diabetul zaharat de tip 2. Astfel, sunt recomandate:

• Hemoleucograma;

• Sumarul urinei;

• Aprecierea corpiilor cetonici în urina nictemerală;

• TOTG (testul oral de toleranță la glucoză);

• Microalbuminuria;

• Analiza biochimică a sângelui:

- glicemia,

- HbA1c (hemoglobina glicozilată),

- colesterolul,

- trigliceridele,

- HDL (colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă),

- LDL (colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă),

- proteina serică totală,

- fracțiile proteice,

- enzimele hepatice,

- bilirubina,

- ureea,

- creatinina,

- ionograma (K, Na, Ca),

- Vitamina B<sub>12</sub>;

• Evaluarea funcției de secreție a pancreasului (nivelul plasmatic al peptidei C; insulina imunoreactivă);

- Examenul imunologic (aprecierea anticorpilor):
  - ICA (anticorpi antiinsulari citoplasmatici (islet cell antibodies)),
  - GADA (anticorpi anti-glutamat decarboxilază (glutamic acid decarboxylase antibodies)),
  - IA<sub>2</sub> (anticorpi anti-tirozinfosfataza IA<sub>2</sub> (tyrosine phosphatase-like protein IA<sub>2</sub> antibodies)),
  - ZnT<sub>8</sub> (anticorpi anti-transportor al zincului 8 (zinc transporter 8 antibodies));
- Examenul radioimunologic și imunoenzimatic:
  - free T<sub>4</sub> (hormonul tiroxina sau tetraiodtironina liberă),
  - TSH (hormon tireotrop, tireostimulator (thyroid-stimulating hormone)),
  - Anti-TPO (anticorpi antiperoxidază tiroidiană),
  - cortizol,
  - ACTH (hormonul adrenocorticotrop);
- Ecocardiografia;
- Examenul radiologic: microradiografia cutiei toracice.

Prin urmare, calculând conturile directe ale serviciilor nominalizare în Protocolul clinic național „Diabetul zaharat”, putem concluziona că, în caz de prezență la pacient cu gută a acestei complicații, costurile medicale vor constitui:

- Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an – 307.08±19.8 LMD
- Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc – 1480.52±58.9 LMD
- Costurile anuale generale în caz de asociere a diabetului zaharat, % din costurile totale – 4616.68±121.3 LMD

Astfel, dacă pacientul urmează tratament ambulatoriu și cel puțin o singură dată în an necesită tratament în staționar, costurile pentru un an vor fi de 307.08+4616.68=4923.76±178.9 LMD. Însă, este necesar de a menționa ponderea evoluțiilor severe a diabetului zaharat de tip 2, fapt menționat în rezultatele studiului nostru, din care cauză majoritatea pacienților sunt spitalizați anual, crescând sinei costurile tratamentului cu o elongare a costului indirect la 6856.46±156.6 LMD.

### ***5.2. Precizarea costurilor pe caz tratat staționar și elaborarea principiilor de eficientizare a cheltuielilor în funcție de evoluție***

Evident, în tratamentul mai multor boli în același timp, care apar cu comorbiditate ridicată la pacienții cu gută, unele dintre servicii vor corespunde simultan mai multor standarde: o analiză generală de sânge, urină, analizele biochimice, înregistrarea și descrierea unei

electrocardiografe și altele. Aceste servicii medicale pot fi considerate drept costuri generale (CG).

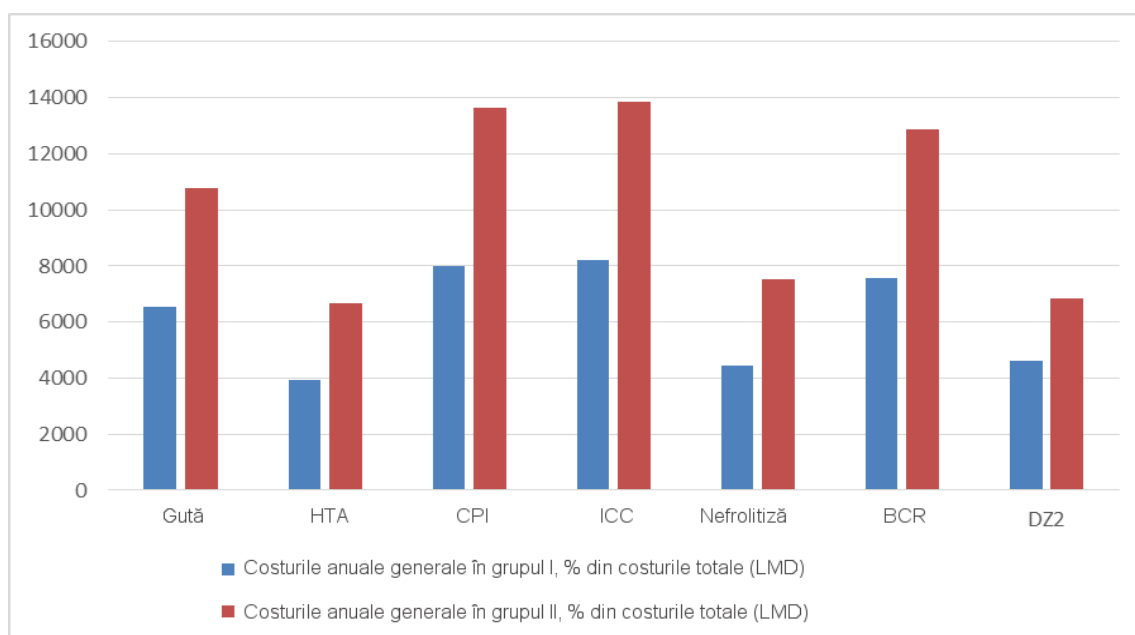
O analiză a costurilor de tratare a gutei și a bolilor asociate arată că CG reprezintă între 5.5% și 29.5% din costul total al tratării fiecărei boli pe an (Tabelul 5.2).

**Tabelul 5.2. Ponderea serviciilor totale în costul furnizării de asistență medicală pentru gută și maladii comorbide, LMD**

Nosologie	Costurile generale pentru tratamentul ambulatoriu pe an, LMD	% din costurile totale, LMD		Costurile generale pentru un caz de tratament spitalicesc, LMD	% din costurile totale, LMD		Costurile anuale generale în grupul I, % din costurile totale, LMD	Costurile generale pentru un an în grupul II, % din costurile totale, LMD
		Grupul I	Grupul II		Grupul I	Grupul II		
<b>Guta</b>	628.09	2.4	1.5	8466.17	22.7	25.2	6554.48 (25.1)	10787.56 (26.7)
<b>HTA</b>	132.82	0.9	0.6	5449.62	27.2	28.9	3947.62 (28.1)	6672.76 (29.5)
<b>CPI</b>	119.60	0.1	0.1	11263.67	7.9	8.05	8004.27 (8.0)	13636.27 (8.1)
<b>ICC</b>	349.89	1.0	0.6	11246.49	22.9	24.4	8222.66 (23.9)	13846.07 (25.0)
<b>Nefrolitiază</b>	70.04	0.2	0.1	6227.05	10.3	10.45	4429.01 (10.5)	7542.37 (10.5)
<b>BCR</b>	140.09	0.1	0.1	10602.21	5.4	5.9	7561.86 (5.5)	12863.13 (6.0)
<b>DZ de tip 2</b>	1480.52	2.6	2.2	4479.56	5.5	8.1	4616.68 (8.1)	6856.46 (10.3)

Notă: HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; ICC – insuficiență cardiacă cronică; BCR – boală cronică renală; DZ de tip 2 – diabet zaharat de tip 2; LMD – Leu Moldovenesc.

Cea mai semnificativă cantitate de CG include costul furnizării de asistență medicală pentru gută, HTA, ICC și BCR (Figura 5.1).



**Fig. 5.1. Costurile generale pentru un an de tratament în ambulatoriu, asociat cu o singură perioadă de tratament în staționar, LMD**

La calcularea costurilor după prima metodă (calcularea costului tratamentului pacientului incluzând suma costului tratamentului fiecărei boli), suma obținută depășește în mod semnificativ costurile reale posibile, deoarece CG asociate examinărilor medicale generale, manipulărilor și punerii în aplicare a îngrijirii pacienților, stabilite în fiecare standard, sunt rezumate, în pofida faptului că, în realitate, acestea sunt produse o singură dată și denaturează rezultatul. Pentru a calcula costurile tratării unui pacient condiționat timp de 1 an, luând în considerare patologia comorbidă, s-a propus utilizarea unui coeficient de marginalitate descrescător. Coeficientul este de natură neliniară, valoarea sa a fost derivată empiric și a intrat în Nomenclatorul lucrărilor și serviciilor în domeniul sănătății în 2017. Necesitatea de a aplica coeficientul de marginalitate în prezența comorbidității poate fi justificată prin compararea diferitor metode de calcul: fără și utilizând acest coeficient.

Costurile tratamentului gutei și ale bolilor comorbide pentru fiecare combinație disponibilă de patologie comorbidă la reprezentanții grupurilor I și II sunt reflectate în Tabelele 5.3 și 5.4.

**Tabelul 5.3. Costurile tratamentului gutei în asociere cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul I, luând în considerare marginalitatea, LMD**

Combinație de nosologii	Costurile anuale pentru furnizarea de asistență, LMD
Gută HTA Nefrolitiază	98 762.84
Gută HTA Nefrolitiază DZ de tip 2	139 309.53
Gută Nefrolitiază	102 405.17
Gută HTA	60 159.23
Gută HTA CPI Nefrolitiază DZ de tip 2	190 591.24
Gută HTA Nefrolitiază BCR	218 546.38
Gută HTA DZ de tip 2	116 866.44
Gută HTA CPI ICC	173 404.82
Gută HTA CPI BCR	275 279.70
Gută	26 073.85
Gută HTA CPI Nefrolitiază	181 232.00
Gută Nefrolitiază BCR	245 416.82
Gută HTA Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	220 442.88
Gută HTA CPI ICC Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	204 426.08
Gută HTA CPI Nefrolitiază BCR	253 980.79
Gută HTA BCR	211 620.21
Gută HTA CPI BCR DZ de tip 2	184 329.50
Gută Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	261 521.18
Gută DZ de tip 2	124 621.59
Gută HTA ICC Nefrolitiază DZ de tip 2	138 942.78
Gută BCR DZ de tip 2	263 190.03
Gută CPI Nefrolitiază	200 639.70

Notă: HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; ICC – insuficiență cardiacă cronică; BCR – boală cronică renală; DZ de tip 2 – diabet zaharat de tip 2; LMD – Leu Moldovenesc.



De exemplu, la un pacient cu gută care are cinci boli comorbide, cu vârsta de peste 60 de ani: HTA, cardiopatie ischemică, ICC, nefrolitiază și DZ de tip 2.

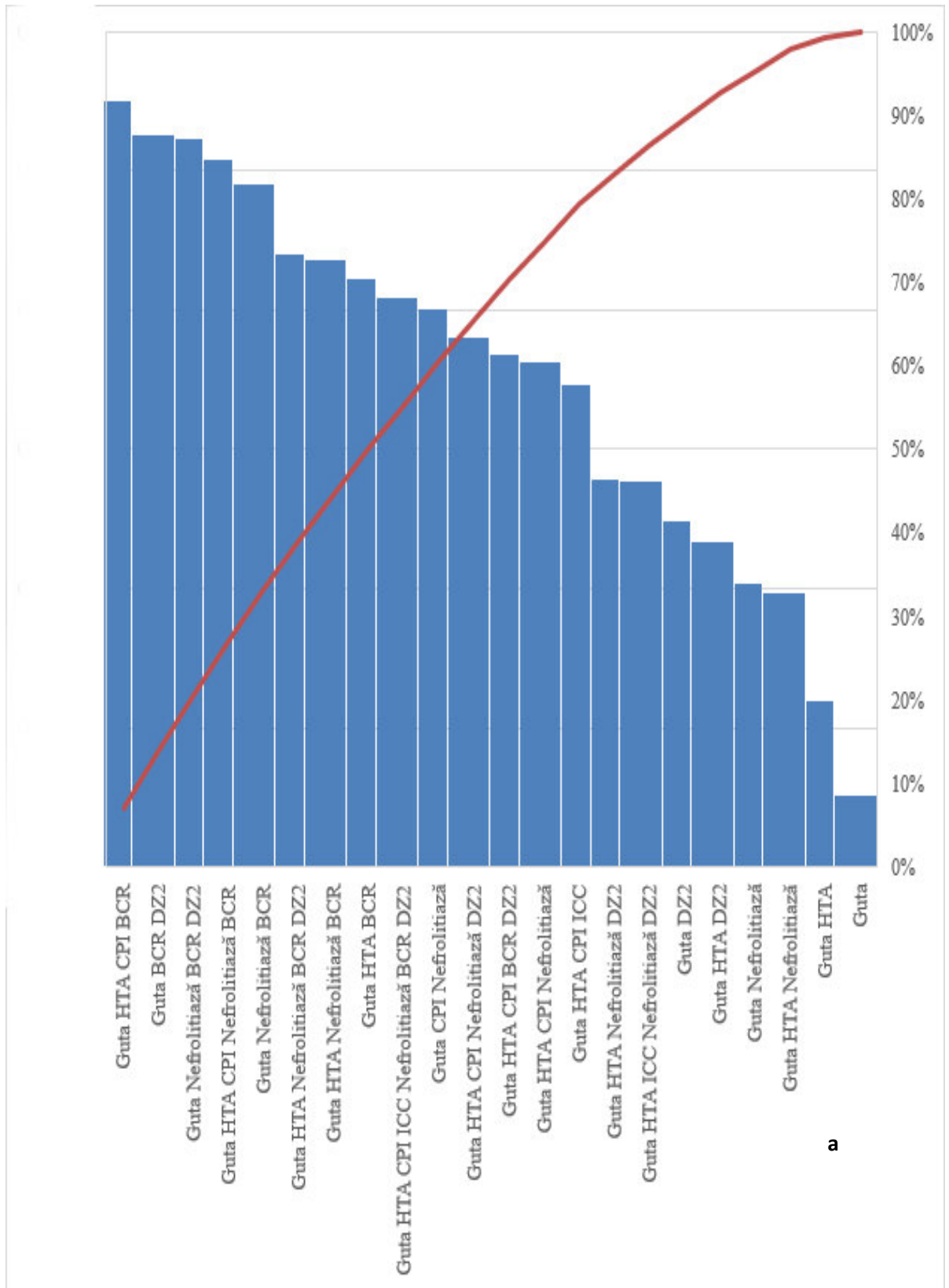
Atunci când se rezumă toate costurile de tratare a cinci maladii, cu excepția gutei, costurile totale proiectate pe pacient timp de un an sunt de 423 508 LMD. Odată cu introducerea coeficientului de marginalitate, costurile proiectate sunt de numai 254 105 LMD.

**Tabelul 5.4. Costurile tratamentului gutei în combinație cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul II, luând în considerare marginalitatea, LMD**

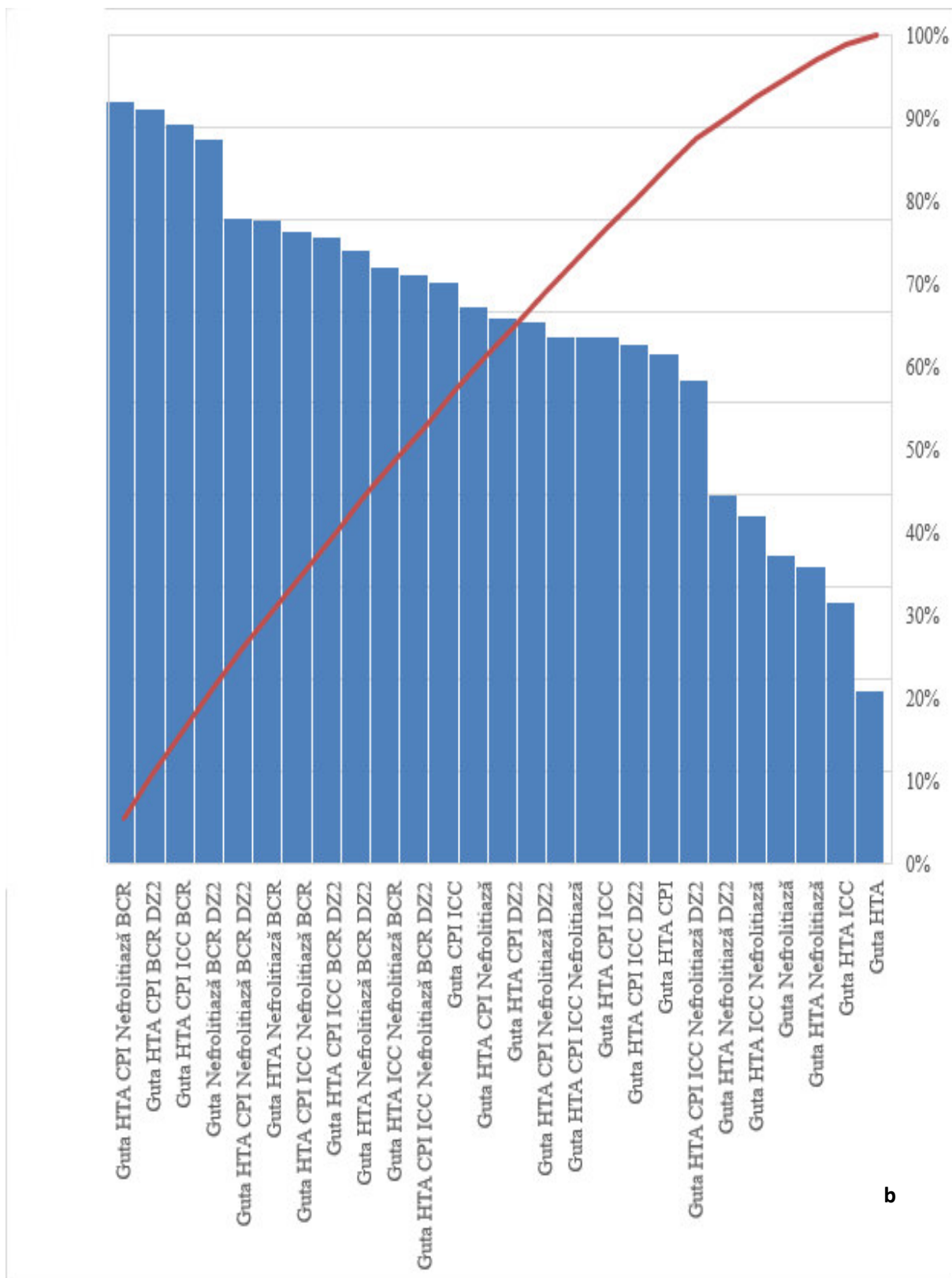
Combinație de nosologii	Costuri pe an pentru servicii de asistență, LMD
Gută HTA CPI ICC Nefrolitiază DZ de tip 2	263 026.15
Gută HTA CPI ICC Nefrolitiază BCR	343 808.29
Gută HTA CPI ICC Nefrolitiază	285 921.22
Gută HTA CPI ICC	285 915.94
Gută HTA CPI Nefrolitiază BCR	414 219.51
Gută HTA CPI	276 811.76
Gută HTA Nefrolitiază	161 294.01
Gută HTA CPI Nefrolitiază	302 161.70
Gută HTA CPI ICC Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	319 560.90
Gută HTA CPI Nefrolitiază DZ de tip 2	294 615.70
Gută HTA Nefrolitiază DZ de tip 2	200 519.43
Gută HTA CPI ICC BCR	401 222.89
Gută HTA Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	332 905.42
Gută HTA CPI DZ de tip 2	296 784.44
Gută HTA CPI ICC DZ de tip 2	281 619.08
Gută HTA CPI Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	350 329.40
Gută HTA CPI ICC BCR DZ de tip 2	340 581.94
Gută HTA Nefrolitiază BCR	350 024.11
Gută HTA CPI BCR DZ de tip 2	409 917.37
Gută CPI ICC	315 973.41
Gută Nefrolitiază	167 710.38
Gută HTA ICC Nefrolitiază BCR	324 210.95
Gută Nefrolitiază BCR DZ de tip 2	393 527.22
Gută HTA ICC Nefrolitiază	189 651.25
Gută HTA	94 389.33
Gută HTA ICC	141 798.76

Notă: HTA – hipertensiune arterială; CPI – cardiopatie ischemică; ICC – insuficiență cardiacă cronică; BCR – boală cronică renală; DZ de tip 2 – diabet zaharat de tip 2; LMD – Leu Moldovenesc.

TCAT (instrumentul de analiză a costurilor de tratament) este, de asemenea, distinct prin faptul că încorporează analiza direct în instrument, făcându-l un instrument analitic, mai degrabă decât pur și simplu un dispozitiv de colectare a datelor. Se bazează pe facilitățile încorporate ale software-ului de calcul tabelar pentru calcul matematic și prezentare grafică pentru automatizarea procesului de analiză a costurilor tratamentului gutei în asociere cu comorbidități timp de 1 an calendaristic pentru pacienții până 60 și după 60 de ani (Figura 5.2).



a



**Fig. 5.2.** Costurile tratamentului gutei în combinație cu comorbidități timp de 1 an calendaristic în grupul I (a) în grupul II (b), luând în considerare marginalitatea, LMD  
 Diagrama Pareto afișează distribuția datelor în ordinea descrescătoare a frecvenței.  
 Linia de valoare cumulativă de pe axa secundară afișează rata din total.

Calculul costurilor medii ale tratamentului pacienților cu gută, luând în considerare patologia concomitentă în grupurile I și II, a arătat că volumul lor principal scade în cazul bolilor comorbide și crește semnificativ odată cu vârsta (Tabelul 5.5).

**Tabelul 5.5. Costurile medii pentru tratamentul pacienților cu gută pe an, LMD**

Costuri medii pe an	Grupul I (n=233)	Grupul II (n=268)
<b>Fără a lua în considerare patologia comorbidă</b>	26 073.85	40 321.36
<b>Luând în considerare patologia comorbidă</b>	142 754.94	297 003.50

*Notă: n – numărul de pacienți (absolut); LMD – Leu Moldovenesc.*

Rezultatele obținute fac posibilă determinarea costurilor reale ale tratării unui pacient cu gută, depășind semnificativ costurile tratării bolii subiacente. Costul tratării gutei în sine în grupul II a fost de 1.5 ori mai mare decât costurile din grupul I. Luând în considerare patologia concomitentă, costurile la pacienții sub 60 de ani au fost de 5.4 ori mai mari, iar la cei peste 60 de ani – de 7.4 ori.

Creșterea costului tratării gutei la vârstnici este asociată cu o creștere a volumului de îngrijire în spital și a numărului de comorbidități.

Deoarece lipsa controlului AU conduce la o creștere a severității gutei și la acumularea comorbidităților, menținerea AU la un nivel normal nu determină un prognostic mai favorabil, ci și mai profitabil din punct de vedere economic.

Costurile per caz de îngrijire medicală în regim de staționar pentru pacienții vârstnici cu gută, determinate cu ajutorul tarifelor PCN cu utilizarea DRG-urilor, și costurile reale diferă semnificativ, ceea ce determină necesitatea îmbunătățirii și optimizării ulterioare a acestora.

### **Registrul Național pentru pacienții cu gută**

Actualmente în Republica Moldova evidența pacienților cu gută și/sau hiperuricemie nu este una optimală. Lipsesc instrumentele ce ar facilita colectarea informațiilor privind inițierea, evoluția și rezultatele tratamentului unui pacient cu gută pe tot teritoriul Republicii Moldova (în prezent avem numai 4 medici reumatologi în 32 de raioane).

Specialiștii în domeniul reumatologiei dispun doar de datele din clinicile unde ei activează, pacienții internați prezentând forme mai severe față de populația totală care se confruntă cu problema dată și acest fapt poate conduce la formarea unei viziuni greșite privind starea actuală a gutei în țară.

Lacunele menționate anterior generează un set de probleme asupra cărora vom insista în continuare.

În primul rând traseul unui pacient din categoria cercetată este bine determinat, ceea ce creează probleme pentru beneficiarul principal al serviciului dat.

Uneori problema, care poate fi soluționată la nivel raional prin consultarea unui specialist la distanță (inclusiv, prin tehnici de telemedicină), prin examinarea dosarului electronic, consumă resursele financiare și umane la nivelul instituțiilor de nivelul III.

Pacientul, fără necesitate stringentă, este nevoit să se deplaseze spre centrele medicale republicane, iar medicii din aceste instituții, fiind suprasolicitați, prezintă probleme cu realizarea unui serviciu de calitate.

Deseori circulația documentelor medicale, precum: îndreptări spre spitalizare, proceduri diagnostice instrumentale și de laborator etc., este una dificilă. Complicată este și comunicarea medicului de familie cu medicul din instituțiile raionale.

Nu este posibil de a planifica resurse financiare și umane la nivel de CNAM pentru patologia cercetată.

Cele expuse anterior reprezintă lacunele care reduc eficiența politicilor naționale în sensul combaterii consecințelor gutei, precum și estimarea rezultatului acestora.

Problemele enumerate mai sus pot fi soluționate prin lansarea unui sistem informațional, care ar oferi oportunitatea de a informa și de a comunica cu pacientul la distanță, monitorizând starea acestuia și, ca rezultat, îmbunătățind starea actuală a gutei din Republica Moldova.

Baza pentru evidența medicamentelor. Mai mult decât atât sistemul menționat poate deveni o bază pentru realizarea programelor naționale de reducere a dizabilității cauzate de gută și, drept consecință, a pierderilor directe și indirecte precum și monitorizarea eficienței acestora.

### ***5.3. Sinteza capitolului***

Conform bazelor metodologice ale abordării fundamentate pe conceptul de costuri utilizat în ADSS, putem concluziona că TCAT (instrumentul de analiză a costurilor de tratament) contribuie la transformarea spre o alegere rezonabilă pentru evaluarea costurilor în viitoarele studii la scară largă. ADSS este bazat pe un instrument relativ scurt și flexibil. Lungimea redusă a însemnat renunțarea la unele detalii, dar care poate fi un compromis adecvat atunci când activăm cu un eșantion mare [142]. În raport cu instrumentul ADSS inițial, TCAT extinde acoperirea anumitor componente de cost, în special în ceea ce privește costurile fără personal și cheltuielile administrative. Cu toate acestea, păstrează o mare parte din flexibilitatea și elementele computaționale ale originalului, ceea ce va servi pentru a face TCAT util în multe dintre aceleași situații [142].

O altă direcție viitoare este utilizarea unei versiuni de Internet concepută pentru a aproxima un format de interviu, similar cu software-ul de pregătire fiscală disponibil în comerț. Aplicațiile on-line oferă mai multe avantaje, inclusiv acces mai larg, captare centralizată a datelor și ușurința întreținerii și actualizărilor. Un atu indubitabil reprezintă capacitatea de a personaliza și eficientiza experiența utilizatorului pentru a facilita procesul de obținere a datelor. De exemplu, colectarea separată a informațiilor salariale sau cu referire la salariul fiecărui angajat este mai eficientă decât colectarea de date similare privind categoriile de locuri de muncă [142, 145]. Din păcate, furnizarea de informații individuale presupune o introducere extinsă a datelor și necesită un instrument de lungă durată. Versiunea virtuală a TCAT (TCAT-I) abordează această provocare prin afișarea doar a cât mai multor rânduri de intrare, pentru că programul include membri ai personalului folosind liste verticale pentru a ajuta la introducerea datelor. Astfel, TCAT-I poate obține detalii mai convenabile.

Recunoscând că analiza costurilor este primul pas în evaluările economice și „doar o formă parțială de evaluare economică” [161], TCAT oferă posibilitatea de a dezvolta seturile de date necesare pentru a efectua investigații economice separate și ulterioare (de exemplu, raportul cost-eficacitate, analiza funcției costurilor etc.). Într-adevăr, astfel de analize au fost deja efectuate de TCAT și de predecesorul său CDAI (de exemplu, a se vedea) [145]. Nici nevoia de evaluare economică nu este unică pentru stat. Sistemele de tratament naționale sau subvenționate trebuie, de asemenea, să își aloce bugetul într-un mod care să sprijine cel mai bine rezultatele, ceea ce poate necesita monitorizarea și limitarea costurilor.

TCAT este disponibil pentru utilizare în afara SUA sau Canadei, cu precizarea că pot fi necesare adaptări în funcție de mecanismele de finanțare, centrele de cost și alte diferențe ale sistemului de tratament care pot să nu corespundă practicii curente în dolari SUA, dar aceste costuri pot fi convertite cu ușurință în alte monede – de exemplu euro sau leu Moldovenesc (LMD), conform cursului valutar al Băncii Naționale. Cu toate acestea, modurile în care serviciile de depistare a polipragmaziei sunt diferite de cele din SUA, aplicațiile TCAT în alte țări decât SUA necesită modificări în domeniul de aplicare al instrumentului, dar unele dintre tehnologii și metodologii (de exemplu, verificarea consecvenței, calculele programate și funcțiile de raportare în formate tabelare și grafice într-un singur pachet de registru de lucru bazat pe Microsoft Excel®, automatizat, utilizând foi de lucru legate) ar trebui să rămână constante. De exemplu, definițiile programelor și unităților de analize diferă de la o țară la alta, dar, odată ce au fost clar definite, TCAT poate fi modificat pentru a fi utilizat în aceste setări [142].

Astfel, TCAT este un nou instrument promițător de calcul al costurilor, care derivă din metodologiile stabilite și reflectă principiile economice. În plus față de aplicațiile sale de

cercetare, potențialul TCAT de a fi utilizat într-o manieră autoadministrată deschide noi posibilități pentru ca programele de tratament să obțină o perspectivă asupra propriilor costuri și să utilizeze informațiile economice pentru a sprijini luarea deciziilor de management. Se preconizează că susținerea cercetătorilor și a practicienilor în colectarea și aplicarea datelor privind costurile va contribui la îmbunătățirea calității îngrijirii [142].

Așadar, pacienții cu gută au costuri directe și indirecte semnificative asociate cu boala lor. Povara monouratului de sodiu asociat cu guta conduce atât la creșterea nivelului de dizabilitate, cât și la atacuri care afectează în mod semnificativ calitatea vieții și funcția fizică legate de sănătate [133].

Sunt necesare strategii pentru îmbunătățirea rezultatelor economico-financiare ale pacienților, reducând în același timp povara economică a gutei pentru îngrijirea gestionată, angajatori și asigurători. Domeniile identificabile în care se pot aduce îmbunătățiri pentru reducerea costurilor după părerea noastră sunt următoarele:

- prescrierea tratamentelor optime pentru gestionarea atacurilor acute, tratamentul preventiv pentru atacurile recurente și inițierea tratamentului pentru inversarea hiperuricemiei la pacienții cu gută într-un stadiu incipient al bolii decât se face de obicei astăzi;
- creșterea gradului de conștientizare a aderenței la tratament, deoarece necomplianța este una dintre cauzele progresiei către gută cronică și, prin urmare, costuri mai mari;
- actualizarea utilizării eficiente a strategiilor de tratament disponibile pe termen lung, cum ar fi Alopurinolul, este bună. Cu toate acestea, dezvoltarea de terapii noi, foarte selective pentru controlul hiperuricemiei, și atenuarea inflamației gutoase sunt indicate pentru anumite populații de pacienți. Aceste noi terapii vor fi deosebit de utile pentru pacienții cu comorbidități extinse sau avansate, care limitează adesea utilizarea eficientă a tratamentului tradițional pentru gută;
- este un obiectiv rezonabil de a crește gradul de conștientizare a medicilor de asistență medicală primară, care văd majoritatea pacienților cu gută, cu privire la cele mai noi terapii și ghiduri și de a-și spori abilitățile în îmbunătățirea respectării regimului medicamentos în populațiile lor de pacienți. În acest fel, progresia gutei către stadii mai severe și mai costisitoare ar putea fi prevenită sau evitată.

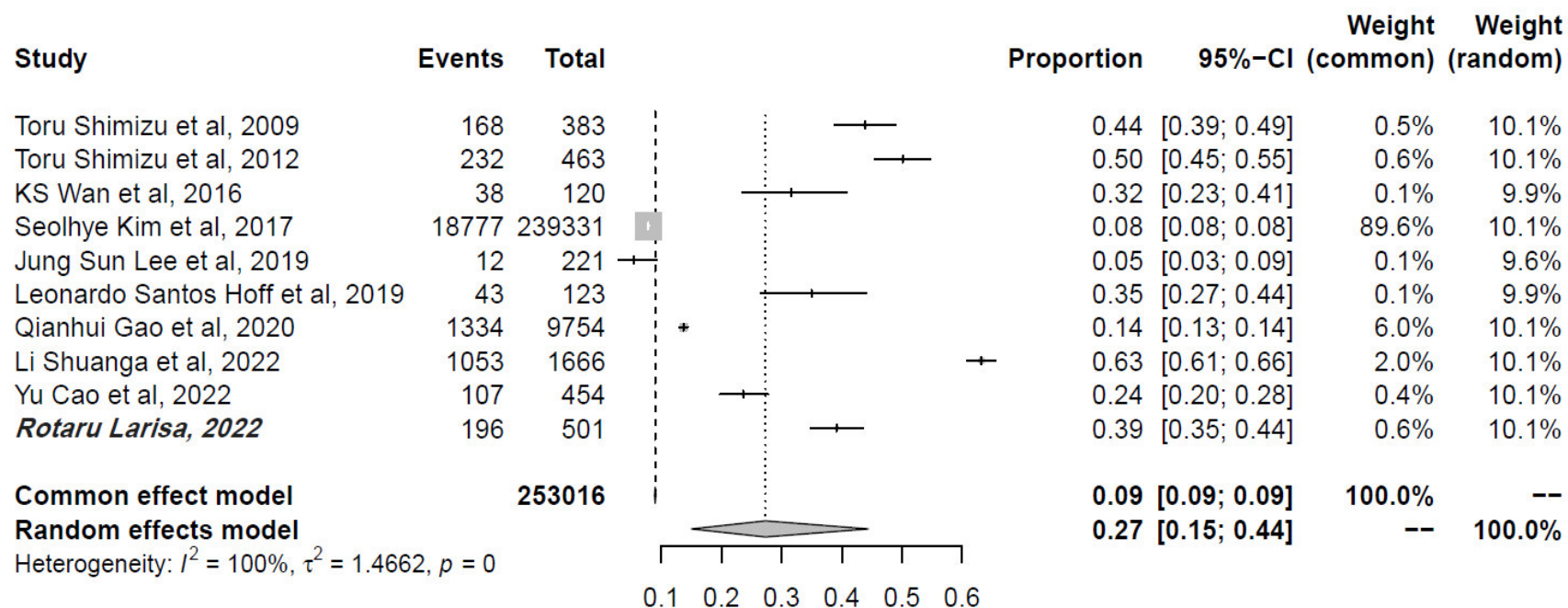
## **DISCUȚIA REZULTATELOR: DIVERSITATEA COMORBIDITĂȚILOR ÎN GUTĂ – PREMIZA UNOR STRATEGII PARTICULARE DE DIAGNOSTIC ȘI PROGNOSTIC**

Scopul principal atins al studiului este demonstrarea rolului bolilor comorbide în patogeneză gutei la pacienții vârstnici, ceea ce determină stabilirea costurilor pentru furnizarea de asistență medicală.

Conform rezultatelor unui studiu paneuropean care a inclus 14 țări, prezentat în cadrul Congresului Ligii Europene de Combatere a Reumatismului (EULAR 2022), incidența și prevalența gutei rămâne o premisă importantă. Proiectul a început în 2018 și a utilizat un chestionar on-line de 15 minute, dezvoltat împreună cu pacienți și experți medicali. Au fost înregistrate mai mult de 1.100 de răspunsuri de la pacienți cu gută (cu o medie de 2.9 atacuri în anul precedent) din Austria, Belgia, Franța, Danemarca, Germania, Italia, Irlanda, Malta, Olanda, Norvegia, Portugalia, Spania, Suedia și Elveția. Chestionarele a peste 1.000 de pacienți au arătat că un sfert dintre aceștia au fost diagnosticați doar după patru sau mai multe atacuri de gută. Mai mult, peste 70% dintre pacienți au avut atacuri în ultimul an, o treime dintre aceștia având peste trei atacuri. Mai puțin de jumătate din numărul de pacienți sunt monitorizați prin dozări multiple periodice ale acidului uric seric, iar 59% nu efectuează examinări medicale periodice. Cu toate acestea, opt din 10 pacienți declară că sunt mulțumiți de tratament și nu se așteaptă la o mai bună gestionare a bolii. Rezultatele chestionarului arată că medicii de familie sunt cei care stabilesc cel mai des diagnosticul de gută (73% vs. 8% diagnosticați de către reumatolog), cei care discută cu pacientul despre această boală (68% vs. 15%) și cei care au tratat cel mai recent un atac (59% vs. 11%). Mai mult de 3 pacienți din 4 au comorbidități precum: hipertensiune arterială (52%), hipercolesterolemie (41%) și DZ de tip 2 (23%), o repartizare comună cu rezultatele studiului nostru. În ceea ce privește tratamentul, la fel ca și în cazul cercetării noastre, 58% primesc medicație pentru scăderea acidului uric, 43% – antialgice, 25% – Colchicină, 13% – analgezie non-medicală și 12% – corticosteroizi [6, 133, 162, 163, p.28].

Au fost realizate studiile despre afectarea renală la pacienții cu gută (Figura 6.1), care au demonstrat că nefrolitiaza la pacienții cu gută a fost prezentă în de la 0.05% până la 63% din cazuri în funcție de lotul studiat, în comparație cu studiul nostru care a inclus 39% dintre pacienți cu nefrolitiază [240].





**Fig. 6.1. Forest plot studiilor realizate despre afectarea renală la pacienții cu gută**

Concluziile studiului nostru au permis de a stipula că incidența și prevalența gutei au fost dificil de definit cu precizie din cauza incertitudinii de diagnosticare și a dependenței frecvente de boală sau de codurile de diagnostic autoraportate în studiile epidemiologice, care sunt metode asociate cu clasificarea greșită, fapt menționat și în literatura de specialitate. Criteriile de clasificare a gutei, elaborate pentru astfel de studii, sunt adesea complicate și imposibil de aplicat în practica de cercetare. Nu putem utiliza aceste criterii drept evaluare a reumatologului ca „standard de aur”, deoarece obținem doar valori predictive modeste și sărace pentru identificarea gutei.

Pentru a defini cu exactitate adevărata povară a sănătății publice provocată de gută în prezent, este necesară o documentare minuțioasă privind formarea de tofi sau de MUS în lichidul sinovial, dar aceasta este adesea considerată imposibilă. În plus față de cuantificarea frecvenței gutei, diagnosticul precoce al gutei este important pentru a optimiza rezultatele de sănătate pe termen lung [14, 105, 164].

#### **Discuția designului studiului**

Designul, inclusiv studiul clinic și de fezabilitate, a făcut posibilă evaluarea caracteristicilor evolutive ale gutei, formarea unei idei despre cele mai frecvente comorbidități și dezvoltarea unei metode de determinare a costurilor tratamentului acestora, reflectând rolul patologiei comorbide, care include și volumul investigațiilor pacienților [141].

Participanții la studiu au fost pacienți ai departamentelor cu profil terapeutic (reumatologic și nefrologie) și, în majoritatea cazurilor, au primit tratament în staționar pentru bolile comorbide de gută. Acest fapt este asociat cu particularitățile evoluției gutei (dezvoltarea rapidă și ameliorarea atacului gutos, deteriorarea stării datorate în principal bolilor comorbide), precum și cu inaccesibilitatea tratamentului în staționar în departamentul de reumatologie, care nu este disponibil în fiecare spital. Rata ridicată de spitalizare a pacienților vârstnici (o medie de 1.4 cazuri pe an) indică un nivel scăzut de control al gutei și al bolilor asociate în stadiul ambulatoriu al tratamentului.

Analiza documentației medicale a făcut posibilă îmbunătățirea preciziei colectării informațiilor și stabilirea cronologiei dezvoltării gutei și a bolilor comorbide, ceea ce nu este întotdeauna posibil la interviuarea unui pacient, în special a persoanelor vârstnice și cu un lung istoric a bolii. Un punct important al acestei lucrări este evaluarea celor mai frecvente combinații de boli comorbide ale gutei în diferite grupuri de vârstă, care nu a fost efectuată anterior în studiile autohtone.

Analiza extraselor denotă o monitorizare inefficientă a gutei, asociată cu lipsa de cunoștințe adecvate în rândul medicilor generalişti cu privire la prevenirea și tratamentul gutei.

Este demonstrată necesitatea depistării metodei optime de determinare a costurilor, luând în considerare influența vârstei și a contextului comorbid asupra stabilirii costurilor medicale directe în tratamentul unui pacient cu gută.

### **Factorii provocatori pentru gută la persoanele vârstnice**

Până în prezent, întrebarea cu privire la cauzele cristalizării AU la indivizi particulari rămâne deschisă. Toți factorii provocatori afectează exclusiv creșterea nivelului de AU, care contribuie indirect la dezvoltarea gutei și agravează cursul acesteia [169].

Grupul, unde debutul gutei s-a produs după 60 de ani, a inclus mai multe femei decât grupul cu un debut anterior, fapt confirmat și în studiul nostru, dar diferențele nu au fost semnificative și datele au fost în concordanță cu tendința de a atenua diferențele de sex în incidența gutei la vârstnici. Raportul dintre reprezentanții masculini și cei de sex feminin în grupul I a fost de 5:1, iar în grupul II, cu un debut târziu – de 3:1. De exemplu, într-un studiu realizat de unii savanți, raportul dintre bărbații și femeile cu vârsta sub 65 de ani care suferă de gută a fost de 4:1, iar după 65 de ani – 3:1. Autorii au remarcat că 50% dintre pacienții cu debutul gutei după 60 de ani sunt de sex feminin, iar după 80 de ani numărul lor crește și mai mult [21, 30].

Această tendință, depistată în studiul nostru, se descrie în lucrările mai multor savanți se bazează pe mecanismele endocrine asociate cu o scădere a acțiunii uricosurice a estrogenilor la vârsta postmenopauză. Riscul de gută la femeile aflate în postmenopauză crește, de asemenea, semnificativ atunci când se iau diuretice. Studiul a implicat doar 13 femei care au dezvoltat gută după 60 de ani (26% din numărul total de pacienți cu debut târziu de gută). Dintre acestea, 11 pacienți au luat în mod constant diuretice. În pofida faptului că un număr mic de observări nu ne permite să investigăm caracteristicile gutei la femei, este incontestabil faptul că femeile după menopauză, care iau diuretice, sunt expuse riscului de a dezvolta gută [35, 165].

După cum s-a demonstrat în studiu, pentru dezvoltarea gutei la vârstnici, factorii provocatori dobândiți sunt de o importanță mai mare: administrarea de diuretice, preparate de Acid acetilsalicilic care preced debutul gutei, consumul de băuturi alcoolice, consumul de alimente saturate cu purine, prezența HTA și a obezității, care s-au dezvoltat înainte de debutul gutei [3].

Un fapt semnificativ este frecvența ridicată a utilizării diureticelor înainte de dezvoltarea gutei, remarcată în studiu, în special în rândul pacienților vârstnici: 27 (18%) cu debut mai devreme de 60 de ani și 22 (44%) cu un debut mai târziu de 60 de ani. Aproximativ o treime dintre pacienții cu vârsta de până la și peste 60 de ani au continuat să ia diuretice după

manifestarea gutei, ceea ce indică un control insuficient al acestui factor provocator pentru hiperuricemie și gută [3].

Se poate concluziona că prescrierea medicamentelor a fost făcută fără a lua în considerare efectul lor asupra nivelului de AU, persistând o conștientizare scăzută a caracteristicilor tratamentului pacienților cu hiperuricemie și gută în rândul medicilor care prescriu terapia pentru patologia cardiovasculară (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă cronică). Conform recomandărilor EULAR, dacă este posibil, trebuie exclusă administrarea diureticelor cu un efect hiperuricemic dovedit [133, 162].

În literatura de specialitate a fost demonstrată, de asemenea, o frecvență ridicată a administrării diureticelor înainte de debutul gutei (38%), crescând la 47% după diagnostic, ceea ce confirmă inconsecvența managementului pacienților cu gută cu recomandările internaționale [35, 166], și această tendință a fost confirmată în rezultatele cercetării noastre.

Conform recomandărilor naționale pentru tratamentul ICC, indicația absolută pentru numirea diureticelor este ICC II-IV NYHA, cu o fracțiune de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 40% cu semne de stagnare pentru a îmbunătăți simptomele clinice și a reduce riscul de respitalizare [111]. Numai la trei pacienți, debutul precoce de gută a fost precedat de dezvoltarea insuficienței cardiace. În alte cazuri, diureticele au fost prescrise pentru tratamentul HTA.

Potrivit datelor mai multor studii, inclusiv și ale nostru, administrarea diureticelor la pacienții care suferă de gută fie nu este justificată, fie poate fi înlocuită cu medicamente din alte grupuri care nu afectează creșterea serică a AU [3, 38, 59, 141].

Marea majoritatea pacienților cu gută (93% la debut înainte de 60 de ani și 86% la debut după 60 de ani care au folosit diuretice) au folosit în mod regulat diuretice tiazidice și diuretice tiazidic-like. Tratamentul cu aceste medicamente este prescris pentru o perioadă lungă de timp sau în mod constant, ceea ce crește riscul de reacții adverse. Deoarece diureticele sunt medicamente de primă linie de tratament și, în anumite cazuri, este imposibil să se excludă aportul lor, este necesar să se măsoare riscul de decompensare a funcției cardiace și posibilitatea de creștere a hiperuricemiei atunci când ele sunt prescrise [3].

În prezent însă, a fost argumentată absența unui risc de gută în tratamentul cu diuretice care economisesc potasiul, demonstrându-se, totodată, că, pentru a reduce riscul de gută la pacienții care suferă de ICC, se recomandă spironolactona [38, 59, 141]. Diureticul care economisește potasiul (spironolactona) a fost luat de numai o persoană din grupul II.

Utilizarea mai frecventă a Acidului acetilsalicilic în doze mici atât înainte, cât și după debutul gutei la pacienții vârstnici este incontestabilă și aceasta apare și în lotul nostru de studiu. Este imposibil să se excludă influența sa, dar necesitatea unei monitorizări stricte a nivelului de

AU la acești pacienți este abordată în multe studii, care au relevat o creștere a riscului de atacuri recurente gutoase atunci când se iau doze mici de Acid acetilsalicilic [59].

Trebuie remarcat faptul că valabilitatea profilaxiei cu Acid acetilsalicilic a complicațiilor trombotice la pacienții vârstnici în ultimii ani a fost pusă sub semnul întrebării: numărul de cazuri de rezistență la acest medicament este în creștere, precum și cazurile de acțiune ulcerogenă chiar și a formelor moderne de Acid acetilsalicilic [29, 59].

Studiul dat a relevat o frecvență ridicată a consumului de alcool și a alimentelor bogate în purină în rândul pacienților cu gută cu vârsta peste 60 de ani, ceea ce reprezintă unul dintre principalii factori de apariție a gutei la vârstnici. Consumul de alcool continuă să fie considerat cauza dezvoltării și a cursului sever al gutei, dificil de corectat.

În cadrul studiului, numai utilizarea alimentelor bogate în purină, care au precedat adesea dezvoltarea gutei la vârstnici, a fost determinată de caracteristicile nutriției. După cum s-a menționat mai sus, recomandările dietetice pentru cei care suferă de gută au fost recent revizuite în mod semnificativ, devenind mai variate. Potrivit datelor noastre, în 73% din cazuri, pacienții cu gută primesc recomandări dietetice, inclusiv în principal limitarea utilizării produselor din carne.

Oricum, corectarea acestui factor provocator ar trebui să înceapă cu elaborarea unor recomandări nutriționale uniforme pentru pacienții cu gută și creșterea gradului de conștientizare a medicilor care îi asistă în acest domeniu.

HTA a precedat debutul gutei la un număr semnificativ de pacienți tineri și, în cea mai mare parte, la pacienții vârstnici (44% și, respectiv, 78%).

Din momentul dezvoltării HTA și până la manifestarea gutei la pacienții cu debut precoce și tardiv a trecut o perioadă egală de timp: 8.8 ani în grupul I și, respectiv, 10 ani în grupul II. Interesant este faptul că într-un studiu prospectiv, de asemenea, după nouă ani de urmărire, s-a demonstrat că riscul de a dezvolta gută este de trei ori mai mare la cei care au HTA decât la cei cu obezitate [45].

Savanții susțin că prezența HTA, dar nu utilizarea diureticelor, este asociată cu un risc sporit de a dezvolta gută, al cărei efect asupra dezvoltării gutei a dispărut după ajustarea pentru alți factorii provocatori [133, 168].

Rezultatele studiului nostru suscită interesul, indicând că dezvoltarea timpurie a HTA în grupul I (vârsta medie de dezvoltare a HTA înainte de debutul gutei a fost de  $37.4 \pm 9.6$  ani) conduce la o manifestare anterioară a gutei. Patogeneza influenței HTA asupra dezvoltării gutei este asociată cu deteriorarea arteriolelor glomerulare și a glomerulosclerozei, ceea ce conduce la

dezvoltarea insuficienței renale și HU. HTA este, de asemenea, o componentă a SM asociat cu riscul de a dezvolta gută [133, 160].

Efectul principal al HU asupra dezvoltării HTA nu este, de asemenea, exclusiv: anterior, cercetătorii au observat asocierea unei creșteri a nivelului de AU și o creștere a tensiunii arteriale la copiii și adolescenții cu HTA netratată. Rolul hiperuricemiei persistente pe termen lung în reducerea funcției renale a fost dovedit; aceasta poate provoca mai târziu dezvoltarea HTA secundare [132, 169].

Savanții insistă asupra necesității de a menține AU la un nivel normal pentru a preveni dezvoltarea HTA: rezultatele studiilor au arătat că HU apare de 1.79 ori mai des la bărbații cu hipertensiune arterială decât la bărbații fără HTA și de șase ori mai des la femeile cu HTA decât la cele fără hipertensiune arterială [132, 169, 170].

Spre regret, studiul efectuat de către noi nu oferă date privind durata hiperuricemiei care precede dezvoltarea timpurie a hipertensiunii arteriale la pacienții cu gută. Asocierea vârstei fragede de debut al hipertensiunii arteriale cu dezvoltarea timpurie a gutei sugerează necesitatea de a include pacienții tineri care suferă de hipertensiune arterială în grupul de risc pentru dezvoltarea acestei boli.

În cele mai multe cazuri, atât la pacienții tineri, cât și la cei de vârstă mijlocie, obezitatea a precedat imediat debutul gutei, iar dezvoltarea anterioară a obezitității a condus la o scădere a vârstei de dezvoltare a bolii. Obezitatea este asociată cu un fond comorbid crescut, iar excesul de greutate și obezitatea cresc riscul de a dezvolta AVC cu 45%, indiferent de tensiunea arterială și de nivelul colesterolului [50, 171].

Prezența excesului de greutate la o parte semnificativă a pacienților examinați de noi, în sine, implică prezența unei patologii comorbide pronunțate, în primul rând a bolilor sistemului cardiovascular.

Astfel, dezvoltarea timpurie a hipertensiunii arteriale și a obezitității este asociată cu dezvoltarea timpurie a gutei. Apariția frecventă a ambelor afecțiuni patologice care preced dezvoltarea gutei sugerează că acestea pot acționa în sinergie în cadrul sindromului metabolic, care este un predictor al dezvoltării gutei [16, 132].

În pofida cazurilor izolate de BCR, înainte de debutul gutei, în prezentul studiu rolul funcției renale scăzute ca factor provocator pentru hiperuricemie și gută a fost dovedit în lucrările multor autori moderni [132, 172].

O scădere moderată a funcției renale trece în majoritatea cazurilor fără manifestări clinice și se poate dezvolta o lungă perioadă de timp, iar lucrul cu documentația medicală și datele anamnestice ale participanților în studiu a făcut posibilă doar înregistrarea unei scăderi

pronunțate a funcției renale care precede dezvoltarea gutei, definită anterior de termenul de boala cronică renală.

Datele prezentate susțin ipoteza că dezvoltarea anterioară a bolilor cronice netransmisibile asociate cu guta (HTA, ICC, nefrolitiază, BCR, obezitate) este însoțită de un debut anterior al gutei. Dezvoltarea timpurie a hipertensiunii arteriale, a CPI și a obezității la majoritatea reprezentanților grupului I conduce la dezvoltarea timpurie a tulburărilor metabolice, a leziunilor renale și oferă o „acumulare” de boli comorbide: cardiopatie ischemică, ICC, precum și gută. Se poate presupune că creșterea incidenței gutei se corelează direct cu o creștere a frecvenței acestor afecțiuni patologice într-o populație, fiind în prezent principalii factorii provocatori în dezvoltarea gutei.

În plus față de asociațiile patogenetice, terapia medicamentoasă diuretică, de obicei, considerată ca un factor provocator pentru gută, poate juca, de asemenea, un rol și aici. În acest sens, trebuie remarcat faptul că la toți cei 17 pacienți din grupul I care au primit diuretice înainte de debutul gutei, medicamentele respective au fost prescrise pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, adică în acest caz nu au fost medicamentele alese.

Cu toate acestea, după cum s-a menționat, leziunile renale în gută pot apărea înainte de debutul articular al bolii și se pot manifesta printr-o dezvoltare anterioară a hipertensiunii arteriale și a nefrolitiaziei. Rinichii sunt principalul organ care asigură concentrația de urați în corpul uman: 60-65% din urații din organism sunt eliminați zilnic prin rinichi, în timp ce din urații filtrați de rinichi, partea principală este reabsorbită și numai 3-10% sunt excretați din organism [171-173].

După părerea noastră, luând în considerație rezultatele studiului nostru, este rezonabil să se presupună că orice afecțiune patologică care conduce la o scădere a funcției renale poate provoca dezvoltarea hiperuricemiei. La rândul său, o scădere a eficienței transportului de uree se poate datora atât mutațiilor genetice ale transportatorilor de uree [172], cât și prezenței unor afecțiuni patologice dobândite, cum ar fi HTA.

Totodată, ICC, nefrolitiază pot fi direct legate de nefropatia gutoasă și anume nefrolitiază urică în multe cazuri precede manifestarea articulară a gutei [125]. Această relație este confirmată de un număr semnificativ de pacienți cu dezvoltarea nefrolitiaziei la o vârstă fragedă care precede dezvoltarea timpurie a gutei în studiu. S-a demonstrat că nefrolitiază este asociată cu riscul de a dezvolta gută. Formarea uraților poate fi, de asemenea, determinată de insuficiența funcției de amoniogeneză în rinichi, manifestată prin acidurie și cristalizarea AU, provocată de prezența oricărei patologii renale, precum și asociată cu obezitatea, adesea anterioară gutei la pacienții din studiul nostru [125].

### **Caracteristicile debutului și imaginea clinică a gutei la pacienții vârstnici**

Dezvoltarea gutei la persoanele vârstnice, participante la studiul de față, s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei în articulație I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele afectate, iar cronicizarea procesului gutoasă a avut loc mai devreme, ceea ce a fost, de asemenea, remarcat în studiile multor savanți [3, 30, 148]. Anterior remarcată în alte lucrări, asocierea gutei cu OA a fost observată și în rândul pacienților vârstnici [178].

Deoarece OA este o boală dependentă de vârstă, creșterea frecvenței apariției acesteia după 60 de ani, în special la femei, este firească. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârstă înaintată în articulațiile interfalangiene ale mâinilor s-a produs la doar 3 persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA. Deoarece un total de 39 de femei au participat la studiu, nu a fost posibil să se evalueze în mod obiectiv caracteristicile de sex ale evoluției gutei, deși mai mulți savanți au remarcat că inflamația gutoasă în zona nodurilor Bouchard și Heberden este o caracteristică a imaginii clinice a gutei la femei [174-176]. Cursul gutei la pacienții divizați în funcție de vârstă, la momentul examinării, nu a prezentat diferențe semnificative cu intervalul de referință de dezvoltare a bolii [154].

Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu gută din studiul nostru au primit terapie antihiperurică (Alopurinol), în timp ce normalizarea nivelului AU pe fundalul Alopurinolului a fost observată numai în 20% din cazuri. Acest fapt este, probabil, asociat cu dozarea incorectă a medicamentului care nu oferă efectul hipouricemic necesar, deoarece doza medie de Alopurinol corespunde, de fapt, dozei subterapeutice atât la pacienții tineri, cât și la cei vârstnici [154].

După cum s-a menționat în studiul nostru, în majoritatea cazurilor, după administrarea Alopurinolului, titrarea dozei sale în stadiul ambulatoriu al tratamentului nu se efectuează, eficacitatea terapiei scade, reducând în același timp conformitatea pacienților și agravând evoluția gutei.

### **Patologia comorbidă în gută**

Cel mai adesea, HTA a apărut în studiu ca boală concomitentă de gută. La pacienții cu gută în grupul I – în 78.8% din cazuri, în grupul II – în 97.6% din cazuri. În pofida vârstei mai tinere, numărul pacienților care suferă de HTA din grupul I a fost destul de mare: de exemplu, studiul asupra 482 de pacienți de vârstă mijlocie, de 52 de ani, care suferă de HU și gută, a constatat că HTA a apărut în 57.9% din cazuri [178, 179].

Datele privind incidența HTA la grupurile de pacienți tineri și vârstnici corespund celor obținute în diferite studii, unde în rândul a 253 de pacienți cu gută sub vârsta de 60 de ani (vârsta



medie 49.3 [42.6; 64.4] ani) HTA a apărut în 80% din cazuri și la 59 de pacienți cu gută cu vârsta peste 60 de ani (vârsta medie 66.7 [62.5; 69.8] ani) HTA a apărut în 93% din cazuri [140, 177, 180].

O astfel de asociere frecventă se explică prin rolul hiperuricemiei ca predictor al HTA [179], dar într-un studiu realizat de J.P. Forman, care nu a arătat AU ca factor provocator pentru dezvoltarea HTA la subiecții cu debutul său la vârsta de peste 60 de ani, acesta este respins [181].

Numărul pacienților în vârstă care suferă de cardiopatie ischemică a fost evident mai mare, dar la pacienții cu gută de până la 60 de ani la momentul examinării, prezența patologiei a fost, de asemenea, comună – în 21.2% din cazuri. În plus față de faptul că cardiopatia ischemică este o boală dependentă de vârstă, al cărei predictor poate fi HTA, există o asociere dovedită a HU și gutei cu patologia cardiovasculară [182].

Concluzii similare pot fi trase și în ceea ce privește ICC, o patologie rară (8.4%) care apare la vârsta tânără și mijlocie, care se acumulează la vârstnici (56.6% în grupul de pacienți vârstnici cu gută), fiind în majoritatea cazurilor rezultatul HTA și al cardiopatiei ischemice.

Cu toate acestea, există dovezi că ICC este de 2-3 ori mai frecventă la pacienții cu artrită gutoasă, iar riscul de decompensare a acesteia este direct corelat cu nivelul AU, ceea ce ne permite să-l considerăm pe cel din urmă un posibil marker al severității acestui proces patologic [182].

Destul de des, în rândul pacienților cu gută sub vârsta de 60 de ani, a fost găsit BCR (21%), a cărui frecvență a crescut la 42% dintre pacienții vârstnici. Declinul funcției renale legat de vârstă nu poate fi singura explicație pentru acest fenomen.

Relația cauzală dintre HU, gută și BCR este acum discutată în mod activ printre oamenii de știință și mulți cercetători insistă că BCR este mai mult o consecință decât o cauză, arătând o asociere a nivelurilor crescute de AU cu scăderea filtrării renale și a microalbuminemiei [183].

AU este un marker de progresie rapidă a insuficienței renale la adulții cu BCR, precum și la copiii și adolescenții [184]. Afectarea renală se poate datora, de asemenea, disfuncției endoteliului arteriolelor glomerulilor renali pe fundalul sindromului de rezistență la insulină în SM, care este un companion frecvent al gutei. Trebuie subliniat faptul că componentele SM (tulburări ale metabolismului carbohidraților, obezitate, HTA) au fost detectate la mulți participanți ai studiului nostru.

O atenție deosebită trebuie acordată frecvenței apariției nefrolitiazii la pacienții cu gută cu o frecvență comparabilă în ambele grupuri, ajungând la 73-74%. În cele mai multe cazuri, nefrolitiază a fost înregistrată după debutul gutei.

Potrivit lui F.L. Coe și coautorilor, în populație, în 80% din cazuri, calculii renali constau din oxalați și fosfați, în 10% există struviți și numai în 9% – urați [125, 185]. În cele mai multe cazuri, urații se găsesc în compoziția calculilor din oxalați de calciu și nu mai mult de 10% se încadrează în ponderea nefrolitiazii acidului uric. Totuși, există dovezi că frecvența apariției sale la vârstnici crește de două ori în comparație cu tinerii [185-187].

În toate cazurile, diagnosticul nefrolitiazii s-a bazat pe rezultatele ultrasunetelor și la majoritatea pacienților nu s-a manifestat clinic. Rezultatele frecvenței nefrolitiazii au corespuns datelor așteptate – la 68.7% dintre pacienții cu gută în funcție de rezultatele examinării cu ultrasunete [185].

Potrivit unor savanți, la aproape toți pacienții cu gută, sunt detectați factori care contribuie la formarea calculilor renali: factorul alimentar, hiperuricemia cronică și hiperuricosuria, aciditatea scăzută a urinei, circulația intrarenală afectată, HTA, scăderea funcției renale, procesele obstructive ale tractului urinar inferior la bărbații mai în vârstă care încetinesc urodinamica [130], care se reflectă în frecvența ridicată a nefrolitiazii în rândul participanților din studiu. În plus, prezența nefrolitiazii la pacienții cu gută se explică prin asocierea nefrolitiazii cu sindromul metabolic – companionul său frecvent [16, 93].

În cadrul studiului, DZ de tip 2 a fost întâlnit cu o frecvență comparabilă atât în rândul pacienților de vârstă mijlocie, cât și în rândul pacienților vârstnici: 33.8% și, respectiv, 41.8%, ( $p=0.26$ ). În doar 15% din cazuri, DZ de tip 2 a precedat dezvoltarea gutei, în timp ce vârsta de dezvoltare a DZ de tip 2 anterioară gutei a fost comparabilă –  $50.9 \pm 2.8$  ani în grupul I și  $55.1 \pm 6.9$  ani în grupul II. Este descris faptul că, în prezența DZ de tip 2, guta apare mult mai des la vârstnici, ajungând, potrivit lui R. Suppiah și coautorii, la 41% [188]. Cu toate acestea, DZ de tip 2 nu este considerat un predictor al gutei.

Anterior, a fost prezentată o ipoteză cu privire la scăderea clearance-ului AU și dezvoltarea hiperuricemiei datorită efectului direct al hiperinsulinemiei asupra rinichilor [154]. În prezent, frecvența ridicată a gutei la pacienții cu DZ de tip 2 se explică nu prin efectul DZ de tip 2 asupra creșterii riscului de a dezvolta gută, ci prin acțiunea a doi factori asociați cu diabetul zaharat: obezitatea, HTA, ICC, BCR, administrarea de diuretice și a dozelor mici de Acid acetilsalicilic, a căror frecvență la pacienții pe care i-am examinat este destul de mare. Astfel, într-un alt studiu realizat în 2020, după ajustarea pentru acești factori, riscul de a dezvolta gută în diabet a dispărut pentru femei și a devenit opusul pentru bărbați [76].

Într-un studiu extins pe termen lung realizat de L.A.G. Rodríguez, s-a demonstrat că prezența DZ de tip 2 reduce riscul de dezvoltare ulterioară a gutei cu 41% în comparație cu DZ de tip 1 (73% în DZ de tip 1 și 39% în DZ de tip 2) indiferent de vârstă, fumat, consumul de

alcool, BCR, cardiopatia ischemică, hipertrigliceridemie. În același timp, un curs mai sever de DZ de tip 2 ca urmare a glicemiei mai pronunțate este asociat cu un risc mai mic de a dezvolta gută, iar riscul de dezvoltare ulterioară a gutei scade treptat invers proporțional cu durata cursului DZ de tip 2 [189].

Mecanismul de reducere a riscurilor se explică prin efectul uricosuric al glucozuriei cu o creștere a nivelului de glucoză din sânge peste 10 mmol/L [189]. Cu toate acestea, după cum a arătat studiul, frecvența DZ de tip 2 la pacienții cu gută este comparabilă și destul de mare, deoarece rezistența la insulină și hiperuricemia sunt legate patogenetic, fiind componente ale SM, iar frecvența detectării SM și a rezistenței la insulină la pacienții cu gută nu depinde de vârstă [126].

Fondul comorbid ridicat al pacienților cu gută astăzi este un subiect incitant. Potrivit studiului, dacă la vârsta mijlocie există două boli comorbide, atunci la vârstnici – patru. Doar 2 (1%) pacienți cu gută, bărbați de vârstă medie, nu au avut boli comorbide.

Potrivit unor studii, din 472 de pacienți cu gută de vârstă mijlocie,  $46.8 \pm 14.4$  ani, cu durata medie a bolii  $5.3 \pm 2.9$  ani nu au avut patologie concomitentă 12 (2.5%) pacienți relativ tineri [30]. Vârsta medie a pacienților în studiul nostru a fost semnificativ mai mare, iar durata gutei a fost de două ori mai mare ( $61.7 \pm 12.0$  ani), ceea ce a redus semnificativ șansele de detectare a gutei fără boli comorbide.

Studiul a făcut posibilă determinarea celor mai frecvente combinații de boli: HTA și nefrolitiaza la o vârstă fragedă au apărut în 78.8% din cazuri, în același timp, 82.9% dintre pacienții vârstnici au avut HTA și cardiopatie ischemică. Rezultatele obținute conduc la concluzia că acumularea de boli ale sistemului circulator, principala cauză de deces la grupurile de vârstă mai înaintată [30, 190], este o caracteristică definitorie a gutei la vârstnici și necesită o atenție deosebită.

În concluzie, în acest studiu am constatat un risc sporit de deces cauzat de BCV, boli renale și boli ale sistemului digestiv, subliniind importanța abordării nu numai a factorilor provocatori de BCV, ci și a infecțiilor, a bolilor sistemului digestiv și a bolilor renale în managementul pacienților cu gută. Mai mult, guta a fost asociată cu o mortalitate redusă cauzată de demență, iar aceste constatări necesită studii suplimentare, nu în ultimul rând din cauza efectelor posibile asupra riscului de demență.

Rezultatele studiului arată că guta are nu numai un fond comorbid pronunțat, ci și un risc sporit de a dezvolta patologie concomitentă: boli cardiovasculare, nefrolitiază, BCR, DZ de tip 2, care a fost recent demonstrat în diferite studii [30, 56].

## **Tactica managementului pacienților vârstnici cu gută într-un cadru spitalicesc**

Conform datelor expuse în cercetarea de față, principiile de bază ale tratamentului gutei la pacienții din departamentele profilului terapeutic nu respectă recomandările Ligii Europene Antireumatice (EULAR 2015), ceea ce reduce semnificativ eficacitatea îngrijirii medicale [141].

Conform recomandărilor EULAR pentru tratamentul gutei, o componentă importantă a tratamentului optim al gutei constituie metodele non-farmacologice: pacienții trebuie sfătuiți să mențină un stil de viață sănătos, inclusiv reducerea excesului de greutate corporală, exercițiile fizice regulate, abținerea de la consumul excesiv de alcool, în special bere [162, 163].

Cu toate acestea, studiul a arătat că nu se acordă suficientă atenție metodelor non-medicamentoase de corectare a bolii: nu toți au primit recomandările necesare privind dieta 58 (72.5%) din 80 (100%) de pacienți din grupul II, a căror analiză a extraselor a fost efectuată, ( $p < 0.1$ ), menținerea unui stil de viață sănătos și reducerea greutății corporale la 6 (7.5%) din cei 70 (87%) care au avut nevoie de ele, ( $p < 0.1$ ), limitarea consumului de alcool la 14 (17.5%) din 80 (100%) de pacienți, ( $p < 0.1$ ), necesitatea de a controla nivelul de AU în etapa de ambulatoriu.

La majoritatea pacienților, s-a optat pentru terapia de reducere a uratului (Alopurinol) 68 (85%) din 72 (90%), ( $p = 0.3$ ) de cazuri și AINS (în scopul combaterii artritei – în toate cazurile necesare – în 48 (60%)) de cazuri, dar titrarea dozei de Alopurinol nu a fost mai des efectuată și nu a fost prescrisă pentru stadiul de tratament ambulatoriu – 26 (33%) din 72 (90%), ( $p < 0.1$ ) de cazuri, precum și monitorizarea nivelului de AU la 30 (37.5%) din 80 (100%) de pacienți ( $p < 0.1$ ).

Administrarea terapiei hipouricemiante, în toate cazurile, a respectat recomandările EULAR: reapariția atacurilor acute de gută, artropatia gutoasă, prezența tofilor sau a modificărilor radiografice caracteristice gutei. Regimul de Alopurinol la toți pacienții nu a corespuns recomandărilor EULAR: medicamentul trebuie administrat într-o doză mică (100 mg/zi) și, dacă este necesar, crește doza cu 100 mg la fiecare 2-4 săptămâni până când se obține rezultatul recomandat – normalizarea nivelului de AU, absența atacurilor de artrită gutoasă și resorbția de tofi [163].

Desigur, o scurtă internare în spital nu permite reducerea nivelului și monitorizarea AU în sânge, în plus, tratamentul cu Alopurinol poate fi prescris numai după oprirea sindromului articular [146]. Prin urmare, eficacitatea terapiei poate fi evaluată numai în stadiul ambulatoriu al tratamentului, observând dinamica uricemiei, frecvența atacurilor de artrită și dimensiunea tofilor. În cele mai multe cazuri, poate fi necesar să se ajusteze doza de Alopurinol, adesea o schimbare în terapia de scădere a uraților. O condiție prealabilă pentru un tratament eficient este controlul dinamic al AU pentru a reduce și a menține nivelul sub 0.36 mmol/L (6 mg/dL) [191].

Controlul AU pe tot parcursul vieții este ceea ce împiedică dezvoltarea atacurilor gutoase, trecerea bolii la o formă cronică și apariția tofilor. Creșterea acidului uric ( $\geq 0.54$  mmol/L) este, de asemenea, asociată cu costuri mai mari de îngrijire a sănătății pentru persoanele vârstnice cu gută [192].

Posibilitatea de a suspenda diureticele nu a fost luată în considerare (deși a fost disponibilă în 13 (16%) cazuri). Conform recomandărilor EULAR, dacă este posibil, pacientul trebuie să excludă utilizarea diureticelor, care au o proprietate hiperuricetică dovedită [133]. În rândul pacienților cu gută, diureticele au fost prescrise la 45% dintre pacienți și, în multe cazuri, ca medicamente antihipertensive, deoarece numai 29% au avut semne pronunțate de ICC. Tratamentul cu aceste medicamente se efectuează pentru o lungă perioadă de timp, ceea ce crește riscul de reacții adverse. Deoarece diureticele sunt medicamente de primă linie de tratament și, în anumite cazuri, este imposibil să se excludă aportul lor, este necesar să se măsoare riscul de decompensare a funcției cardiace și posibilitatea de creștere a hiperuricemiei [98].

Nu a existat, de fapt, nicio utilizare printre recomandările de a lua medicamente cu un efect hipouricemic dovedit – losartan în 6 (7.5%) din 60 (75%) de cazuri potențial posibil și Fenofibrat (nu este recomandat în niciun caz în rândul a 23% dintre pacienții diagnosticați cu hiperlipidemie), care, de asemenea, nu contribuie la controlul eficient al bolii.

Losartan este astăzi în general recunoscut ca un medicament care provoacă un efect hipouricemic, reducând nivelul de acid uric cu 20-25%. Acesta inhibă în mod direct transportatorul URAT1 în tubulii ascendenți ai nefronilor, fiind singurul reprezentant al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II cu o proprietate similară [61].

Fenofibratul este un medicament cu o structură unică care permite, pe lângă corectarea nivelului lipidelor, creșterea clearance-ului AU, iar utilizarea sa s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu gută care au dislipidemie [193].

### **Unele particularități de tratament farmacologic la pacienții vârstnici**

Deși orientările tratamentului gutei sunt aceleași la vârstnici ca și în populația generală, recunoașterea modificărilor fiziologice care afectează metabolismul medicamentelor, interacțiunile medicamentoase și comorbiditățile medicale la persoanele vârstnice sunt primordiale. Pentru tratamentul acut al gutei, beneficiile trebuie cântărite în raport cu riscurile, în special la vârstnici. Având în vedere ratele mai mari de BCR, polipragmazie și alte afecțiuni comorbide, utilizarea anumitor medicamente pentru guta acută trebuie adaptată individual pentru fiecare pacient în vârstă [194]. La fel, trebuie să se ia în considerare faptul că un atac acut de gută este autolimitat și că atacul ar trebui să se rezolve pe cont propriu, fără intervenție. Dacă există întrebări sau neclarități cu privire la îngrijire, un consult reumatologic ar fi binevenit.

### **Antiinflamatoarele nesteroidiene**

Pentru gestionarea unui atac acut de gută, utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este o opțiune convenabilă și eficientă de tratament. În mod tradițional, indometacina a fost AINS de elecție pentru guta acută, dar studiile Tret-to-Tret ale AINS la pacienții cu gută acută au arătat că aproape orice AINS va fi suficient. De fapt, inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 (COX-2) pot acționa, precum și AINS tipice cu mai puțină toxicitate gastrointestinală (GI). Vârstnicii manifestă un risc mai mare de hemoragie gastrică superioară (în special în caz de utilizare concomitentă a salicilaților chiar și în doze mici) și asocierea insuficienței renale comorbide determinată de utilizarea AINS. AINS nu sunt recomandate pacienților care administrează anticoagulante sau au comorbidități, cum ar fi: insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată, alcoolism. Utilizarea cronică a AINS nu este recomandată vârstnicilor, iar utilizarea pe termen scurt trebuie monitorizată îndeaproape. Efectele secundare recunoscute ale utilizării AINS de către populația geriatrică includ ulcere GI, confuzie, dureri de cap și psihoză, care pot limita efectele terapeutice obținute asupra controlului gutei. Indometacina și ketorolacul – ambele au fost asociate cu efecte adverse severe la vârstnici. În plus față de evenimentele induse de AINS, cum ar fi insuficiența renală, hipertensiunea arterială și hemoragia GI, indometacina, de asemenea, a fost asociată cu creșterea efectelor adverse asupra sistemului nervos central. Chiar și clearance-ul metabolic al naproxenului s-a dovedit a fi scăzut la vârstnici. Clearance-ul scăzut a incitat unii autori pentru a recomanda o reducere a dozei de 50% din AINS comun la pacienții vârstnici.

Ca urmare, trebuie să fim prudenți pentru a selecta un AINS cu un timp scurt de înjumătățire (de exemplu, ibuprofen), având în vedere modul în care utilizarea AINS poate conduce spre boală cronică renală. Alte AINS, cum ar fi nabumetona și meloxicam manifestă mai mult timp de înjumătățire, dar pot fi dozate, în consecință, la persoanele cu BCR, dacă utilizarea este inevitabilă [40, 62, 195].

### **Corticosteroizii**

Corticosteroizii pot fi utilizați sistemic sau intraarticular în tratamentul unui atac acut de gută. Unul dintre principalele avantaje ale corticosteroizilor este că nu trebuie să fie dozați renal. Din experiența noastră, utilizarea metilprednisolonului 40 mg până la 80 mg intraarticular este utilă și eficientă în tratarea unui atac acut de gută. Totuși, înainte de injectarea de corticosteroizi, este nevoie de mare grijă pentru a exclude artrita septică concurrentă. Pentru pacienții care au o formă poliarticulară, utilizarea prednisonului pe cale orală este eficientă începând cu o doză de 40 mg până la 60 mg și reducând doza pe parcursul a 7-10 zile. Cele mai frecvente efecte secundare ale utilizării corticosteroizilor pe termen scurt includ: hiperglicemie, psihoză, risc

sporit de infecție și exacerbarea insuficienței cardiace. Riscul de a dezvolta efecte secundare poate fi scăzut prin administrarea unei cure scurte de corticosteroizi [40, 62, 195].

### **Colchicina**

Deși Colchicina a fost utilizată în tratamentul gutei acute de zeci de ani, aceasta a fost inclusă recent în studii clinice, fiind aprobată de US Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul gutei acute. Efectele secundare includ manifestări severe GI, care pot include greață, vărsături, diaree și dureri abdominale. În plus, pacienții care iau Colchicină pot dezvolta neuromiopatie axonală dureroasă. Efectele toxice ale Colchicinei sunt potențate la pacienții cu insuficiență renală și hepatică. Totodată, deoarece Colchicina și anumite statine sunt metabolizate prin sistemul citocromului P450, s-a demonstrat că combinația ambelor crește riscul de dezvoltare a unei neuromiopatii și a rabdomiolizei. Având în vedere acest profil de efect secundar, trebuie să se manifeste prudență atunci când se prescrie vârstnicilor medicamentul dat [196, 197].

Urmărim o predilecție pentru prescrierea Colchicinei în trecut: 0.6 mg fiecare 1-2 ore, cu efectul de limitare a ratei determinată fie de eficacitate comună, de dezvoltarea efectelor secundare gastrointestinale (GI), sau după luarea a 10 pastile fără efect. Au existat dovezi recente că utilizarea de Colchicină este eficientă și mai puțin toxică, indiferent de doza administrată. Într-un studiu științific s-a demonstrat că administrarea de Colchicină 1.8 mg peste 1 oră este la fel de eficace ca și utilizarea Colchicinei 4.8 mg peste 6 ore. Cu toate acestea, vârsta medie a subiecților din studiul citat a fost de  $51.9 \pm 10$  ani și nu există nicio mențiune că octogenarii sunt incluși în studiu. În 2009, au fost publicate orientări de consens pentru dozarea mai multor medicamente metabolizate renal la pacienții vârstnici; Colchicina a fost recomandată să nu fie utilizată la pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de  $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  [140, 196-198].

### **Tratamentul cronic al gutei**

Decizia de a iniția terapia de reducere a acidului uric depinde de prezența tofilor subcutanați sau de o rată inacceptabil de mare de atacuri de gută de peste 1 an. Prezența tofilor este în special o preocupare la vârstnici, pentru care anii de gută cronică au condus la depunerea subcutanată a cristalelor de acid uric. Dacă nu sunt gestionați adecvat, tofii acționează ca un nidus de inflamație. Cronicizarea inflamației din tofi poate conduce la distrugerea osoasă și a cartilajului, ceea ce are un impact semnificativ asupra capacității unui pacient de a efectua activități de zi cu zi [199].

Atunci când se tratează guta și se inițiază terapia de reducere a acidului uric, nivelul țintă de AU seric trebuie să fie mai mic de 6.0 mg/dL. Deoarece s-a demonstrat că solubilitatea acidului uric este de 6.8 mg/dL, scăderea nivelului de acid uric sub acest prag va împiedica

reaparitia altor atacuri. Este esential ca acest nivel sa fie atins, caci depunerea cristalelor poate aparea la orice concentratie crescuta. Există câteva cazuri în care scăderea nivelului de acid uric chiar mai semnificativ poate fi mai benefică. De fapt, un studiu publicat în 2019 a constatat că atingerea și menținerea unui nivel mai scăzut de acid uric a contribuit la o rezoluție mai rapidă a tofilor (nivelul mediu de bază al uraților serici a fost de 8.78 mg/dL față de nivelul mediu de AU de urmărire de 5.37 mg/dL rezultând o viteză de reducere de 0.57 mm/lună pe o perioadă de 29 de luni). De asemenea, este important să ne amintim că inițierea agenților de reducere a acidului uric nu trebuie să fie pornită sau întreruptă în timpul unui atac acut de gută. La inițierea unui agent de scădere a acidului uric se recomandă asocierea Colchicinei cu doze mici sau a AINS – trebuie utilizate pentru profilaxia gutei. În acest moment, există mai mulți agenți care scad AU seric, inclusiv Alopurinol, probenecid și Febuxostat aprobate de FDA [47].

### **Alopurinolul**

Alopurinolul este un inhibitor al xantin-oxidazei. Xantin-oxidaza este enzima direct responsabilă pentru oxidarea xantinei și producerea finală a acidului uric. Alopurinolul este medicamentul cel mai frecvent prescris în scopul reducerii acidului uric. Dozarea o dată pe zi, precum și eficacitatea demonstrată în scăderea acidului uric, îl fac o terapie atractivă de primă linie. Alopurinolul este metabolizat în ficat la metabolitul său activ, oxypurinol. Oxypurinolul, cu toate acestea, este secretat în primul rând prin rinichi, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 16-18 ore. La vârstnici, utilizarea Alopurinolului poate fi împiedicată de mai multe aspecte. În primul rând, polipragmazia rămâne o mare provocare la acești pacienți.

Deoarece Alopurinolul este metabolizat în ficat, acesta poate reduce activitatea medicamentelor procesate hepatic, cum ar fi warfarina și, respectiv, poate prelungi timpul de înjumătățire. În al doilea rând, efectele secundare ale Alopurinolului includ în primul rând patologii GI și erupții cutanate. O reacție mai gravă poate include sindromul de hipersensibilitate la Alopurinol, care constă în: febră, hepatită, erupții cutanate, vasculită și disfuncție renală. În rapoartele istorice, factorii asociați pentru dezvoltarea acestui sindrom includ insuficiența renală, hipertensiunea arterială și, eventual, utilizarea diureticelor tiazidice.

În populația geriatrică în creștere, prevalența funcției renale în scădere și riscul de polipragmazie sunt factori de care un clinician trebuie să fie conștient atunci când prescrie Alopurinol. În plus, ajustarea dozelor de Alopurinol pe baza clearance-ului creatininei poate să nu fie suficientă pentru a atinge un nivel obiectiv de uree serică mai mic de 6.0 mg/dL. Au existat mai multe rapoarte care ilustrează faptul că Alopurinolul poate fi utilizat în condiții de siguranță și eficace în stabilirea insuficienței renale [200-203].



## **Uricosuricele**

Medicamentele uricosurice acționează prin concurență cu urați în tubul proximal al rinichilor, crescând astfel excreția de AU și scăderea lui serică. Există mai multe limitări la utilizarea medicamentelor uricosurice la pacienții vârstnici. Pacientul trebuie să aibă un clearance al creatininei de peste 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> și fără antecedente de nefrolitiază. Medicamentul prezintă un risc de nefrolitiază, astfel încât pacienții trebuie să poată bea cel puțin doi litri de lichid pe zi pentru a preveni acest efect [129, 204, 205].

## **Febuxostatul**

Febuxostatul este un nou inhibitor al xantin-oxidazei care a demonstrat eficacitatea clinică și de laborator la pacienții cu gută. Există mai multe beneficii ale utilizării acestui medicament. În primul rând, Febuxostatul poate fi administrat fără aportul alimentar concomitent sau utilizarea antiacidă. În al doilea rând, în acest moment, nu există ajustări ale dozei care sunt recomandate pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată. S-a demonstrat că, deși metaboliții Febuxostatului sunt în general mai mari la pacienții cu insuficiență renală, o doză de 80 mg o dată pe zi pare a fi bine tolerată de către cei cu funcție renală deficitară. În al treilea rând, atunci când se compară farmacocinetica și dinamica Febuxostatului la subiecții vârstnici ( $\geq 60$  de ani) cu cei cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 de ani, cercetătorii nu au găsit diferențe semnificative din punct de vedere statistic. În cele din urmă și cel mai important, au existat studii de fază III care au documentat eficacitatea Febuxostatului în comparație cu Alopurinolul. Febuxostat versus Alopurinol Control Trial (FACT) a comparat pacienții care au primit Febuxostat (80 mg sau 120 mg) cu pacienții care au primit Alopurinol 300 mg. La sfârșitul studiului s-a ajuns la concluzia că utilizarea Febuxostatului în doze de 80 mg sau 120 mg a fost mai eficace decât a Alopurinolului 300 mg în scăderea nivelului de AU seric. Pentru pacientul în vârstă care are o intoleranță la Alopurinol din cauza alergiilor și a efectelor secundare, Febuxostat ar fi o alternativă bună; este aprobat de FDA în doze de 40 mg și 80 mg. În plus, poate fi utilizat și la pacienții vârstnici cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Febuxostat trebuie evitat la pacienții care iau Azatioprină, Mercaptopurină și Teofilină [206-209].

## **Terapii adjuvante pentru gută la vârstnici**

În plus față de intervențiile farmacologice pentru gută acută și cronică, există și alte terapii adjuvante care pot fi utilizate în tratamentul gutei. A fost bine cunoscut din cele mai vechi timpuri că gută este asociată cu consumul excesiv de alcool și cu anumite alimente. Într-un studiu publicat în 2022, s-a examinat incidența gutei și a consumului de alcool. Rezultatele studiului au arătat că consumul de alcool a fost într-adevăr puternic asociat cu gută, un aport mai mare de alcool având o asociere mai puternică. În plus, s-a ajuns la concluzia că berea a crescut

riscul de gută mai mult decât băuturile spirtoase sau vinul. De fapt, s-a demonstrat că un aport moderat de vin ( $\geq 2$  pahare zilnic) nu a fost asociat cu un risc sporit [210-212].

Au existat mai multe informații despre epidemiologia anumitor componente ale dietei în relația cu nivelurile de AU [213], inclusiv pentru Republica Moldova. Într-un studiu care a examinat prospectiv factorii de risc alimentari pentru dezvoltarea gutei, s-a demonstrat că nivelurile mai ridicate de fructe de mare și consumul de carne sunt asociate cu un risc sporit de gută. În schimb, consumul unei cantități mai mari de produse lactate a fost asociat cu un risc mai mic de gută. Legumele bogate în purină și aportul total de proteine nu au fost asociate cu un risc sporit de gută [40, 214-216].

Cu o educație adecvată cu privire la modificările specifice ale stilului de viață, riscul de gută poate fi scăzut. Acest lucru poate fi deosebit de util în cazul persoanelor vârstnice. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că mulți pacienți au dificultăți în a se adapta la schimbările alimentare și că, chiar și respectarea unei diete cu conținut scăzut de purină, produce doar o reducere limitată a nivelului de AU seric [114, 172, 217, 218].

În general, o analiză a managementului pacienților cu gută în condițiile „practicii tipice” relevă lipsa de cunoștințe necesare în rândul medicilor specialiști și al medicilor generaliști (medici de familie) cu privire la problemele legate de factorii de risc, diagnosticul, tratamentul și prevenirea gutei [219].

### **Discutarea metodei de determinare a costurilor luând în considerare maladiile comorbide**

Guta este o boală cu un fond comorbid ridicat, contabilizarea costurilor tratării bolilor comorbide fiind recomandabilă și necesară. De exemplu, în unele studii clinice și economice disponibile în prezent, evaluarea patologiei comorbide la gută a fost mai des efectuată folosind autodeterminarea, ceea ce poate denatura rezultatele. În practica de îngrijire a sănătății, atunci când se acordă asistență pacienților vârstnici, contabilizarea costurilor patologiei comorbide este o condiție prealabilă [220].

Întrucât este pentru prima dată când a fost aplicată metoda de determinare a costurilor utilizând standardele și marjele de ajutor, este problematic să o comparăm cu alte studii. Singura lucrare realizată de E.Q. Wu și coautorii în 2008 [141] arată, de asemenea, o diferență semnificativă între costurile directe totale ale asistenței medicale (toate cazurile de îngrijire medicală au fost analizate în cursul anului) și costurile directe ale tratării gutei la pacienții vârstnici. Primul l-a depășit pe al doilea de 16 ori. Costurile au fost determinate în conformitate cu baza de date integrată a serviciilor de sănătate aprobate (IHCIS) (1999-2005), iar medicamentele au fost contabilizate numai în conformitate cu o rețetă, care nu include AINS,

adesea utilizate în tratamentul gutei. Cu toate acestea, studiul a demonstrat că pacienții vârstnici diagnosticați cu gută necesită costuri directe globale mai mari de îngrijire în comparație cu pacienții vârstnici fără diagnostic de gută în grupul de control [146].

În studiul efectuat de E.Q. Wu și coautorii, costurile tratării gutei cu patologie concomitentă le-au depășit pe cele ale tratării unui pacient cu gută de opt ori, ceea ce confirmă necesitatea de a le lua în considerare pentru a asigura obiectivitatea cercetării clinice și economice. Totuși, proiectarea studiului nu ne permite să evaluăm relația costurilor tratamentului gutei cu anumite boli comorbide. Costurile serviciilor medicale și ale medicamentelor au fost evaluate ca fiind legate de tratamentul gutei, însă nu au legătură cu tratamentul acestei boli (toate celelalte). Valoarea costurilor care nu sunt asociate cu tratamentul gutei sugerează că aceasta se datorează unei creșteri a costului bolilor comorbide, dar nu a fost efectuată o analiză specifică a fundalului comorbid din studiu [141].

În unele moduri de determinare a costurilor, se ia un model al pacientului cu servicii furnizate în mod constant și frecvent. Savanții au propus o modalitate de calculare a costurilor folosind tarife individuale predefinite pentru fiecare boală dintr-o anumită instituție medicală. Baza pentru lista serviciilor furnizate este PCN, dar setul de servicii în sine este determinat în conformitate cu capacitățile unei anumite instituții și cu costurile sale reale. Tariful individual include costul unei vizite la clinică sau al unei zile-pat. În consecință, determinarea costurilor tratamentului ambulatoriu al pacientului se face prin înmulțirea unei vizite cu multiplicitatea sa. Adică, medicamentele primite de pacient în ambulatoriu pentru o lungă perioadă de timp sau în mod constant pentru tratamentul bolilor cronice nu sunt incluse în acest calcul și este imposibil să se estimeze costul îngrijirii în ambulatoriu din partea pacientului [8, 137, 140, 147, 221].

Cu toate acestea, multe categorii de cetățeni în vârstă primesc medicamente în mod preferențial, parțial sau integral, în detrimentul bugetului, iar costurile tratamentului în ambulatoriu pentru bolile sistemului cardiovascular, pentru diabetul zaharat sunt destul de mari. Costurile tratamentului în staționar conform acestei metode se fac prin înmulțirea tarifului individual pentru o zi-pat și a numărului de zile în funcție de PCN, adică calculul pentru un caz de tratament internat. Deoarece numărul de cazuri de tratament internat pe aceeași perioadă de timp variază considerabil de la pacient la pacient, costul tratamentului staționar în timpul anului necesită determinarea multiplicității furnizării de servicii. Metoda de analiză a costurilor este convenabilă pentru decontările reciproce între un anumit producător și beneficiarul serviciilor medicale, deoarece costurile reale per vizită la clinică sau o zi de staționar în instituții au valori diferite. Dar această metodă nu răspunde la întrebarea costului unei anumite nosologii, precum și la contribuția bolilor comorbide la formarea acesteia.

TCAT, un instrument computerizat și auto-administrat de analiză a costurilor pentru generarea costurilor serviciului de tratament al abuzului de substanțe în ambulatoriu și staționar, a fost utilizat pentru a aloca și analiza costurile complete ale tratamentului, inclusiv cheltuielile administrative asociate cu o organizație de bază. În total, analizele de cost finalizate din primul an de colectare a datelor au generat cea mai actuală unitate de costuri de servicii disponibile pentru programele de tratament. Cu formare și asistență tehnică continuă ca parte a unui proces de reconciliere, este posibil de a estima și analiza costurile contabile și economice combinate ale tratamentului și de a genera costuri unitare importante (de exemplu, cost pe caz sau pe zi) și defalcări pe categorii de costuri (de exemplu, procente de personal și non-personal). Rezultatele acestor analize pot fi utilizate atât în scopuri practice, cât și în scopuri de cercetare. Avantajele distincte ale acestui instrument de analiză a costurilor sunt feedbackul imediat și funcțiile de raportare comparativă care oferă un punct de referință suplimentar pentru interpretarea costurilor serviciilor lor. Sunt incluse verificări ale consecvenței care oferă oportunități de identificare a datelor inconsecvente și, în consecință, de rectificare a intrărilor de date discrepante [109, 142].

Colectarea datelor privind costurile este mai complexă și mai consumatoare de timp decât metodele tipice utilizate în alte eforturi de colectare a datelor din domeniul cercetării, cum ar fi sondajele transversale sau chestionarele autoadministrate. Colectarea datelor privind costurile de calitate implică reconciliere, în special atunci când analizele indică inconsecvențe, erori potențiale de introducere a datelor și operațiuni neobișnuite ale programului. Acest proces necesită timp și efort în trimiterea, revizuirea, răspunsul și revizuirea registrelor de lucru cu costuri. Totodată, utilizarea „verificărilor de coerență” încorporate, cum ar fi construirea și compararea estimărilor paralele din elemente de date separate și utilizarea unor intervale extrase din cercetările anterioare pentru a identifica cazuri neobișnuite, ajută la facilitarea progreselor în direcția obținerii unor interpretări și concluzii valide.

Definirea unităților organizaționale pentru analiză poate fi o provocare, având în vedere diferite perspective dintre furnizorii comunitari și cercetători. În cadrul prezentului studiu, în scop științific, a fost adoptată o analogie familială pentru a ajuta la definirea și determinarea unităților de analize sau a centrelor de cost de interes. Utilizarea acestei analogii a fost ușor de înțeles, acceptabilă și utilă în definirea eșantionului și în identificarea clară a valorilor de cost.

Beneficii suplimentare au fost în dezvoltarea de noi linii de comunicare și colaborare în cadrul studiului. TCAT necesită informații de intrare sau cunoștințe care sunt, de obicei, disponibile din diferite sectoare ale unei agenții de tratament: informații clinice (cum ar fi fluxul de pacienți sau durata șederii) cunoscute de șefii de departamente/clinici și informații financiare (cum ar fi costurile totale și costurile forței de muncă) cunoscute de funcționarii financiari.

Personalul care a îndeplinit aceste funcții și care astfel ar fi putut avea foarte puțin contact a fost reunit.

În studiul nostru, numărul de servicii a fost determinat în conformitate cu PCN, astfel încât valorile costurilor sunt destul de impresionante, dar acestea includ întreaga cantitate de îngrijire medicală furnizată, inclusiv examinări costisitoare, proceduri, intervenții chirurgicale, utilizarea de medicamente înalt efective. De exemplu, costurile calculate pentru PCN la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială concomitentă, nefrolitiază și cardiopatie ischemică sunt de 241 859.74 LMD cu un sistem de finanțare cu un singur canal – cu un coeficient de 3 și, respectiv, datorită examinărilor diagnostice și terapeutice costisitoare incluse în PCN. Dar punerea în aplicare a acestor măsuri în cadrul îngrijirii spitalicești cu un diagnostic de gută este extrem de îndoielnică (ECHO-KG, monitorizarea Holter, angiografia coronariană, vasodilatația balonului, instalarea unui stent în vas) și, prin urmare, se pune problema actualizării PCN în furnizarea de asistență cu patologie concomitentă prin utilizarea numai a acelor servicii care vor fi furnizate pacientului în practică.

Efectuarea de manipulări de înaltă tehnologie și costisitoare este posibilă atunci când se oferă îngrijire în ambulatoriu sau îngrijire în spital cu un diagnostic de conducere a unei boli care este concomitentă în gută.

Lucrarea compară metoda de calculare a costurilor medicale directe de acordare a unui caz de îngrijire în spital unui pacient cu gută în vârstă cu utilizarea PCN, protocoalelor instituționale și la costuri reale.

Utilizarea PCN în sistemul de asigurări obligatorii de sănătate sugerează că furnizarea de îngrijiri spitalicești se efectuează în legătură cu prezența unei boli la pacientul clasificat ca un anumit cadru nosologic. Rezultatele calculelor costului unui caz finalizat de tratament în condiții staționare în conformitate cu sistemul PCN (19 055.16 LMD) și costurile reale (14 261.72 LMD) arată rezultate similare, ceea ce oferă motive pentru a utiliza această metodă pentru a planifica costurile de acordare a îngrijirii în spital unui pacient cu gută.

Totodată, acest calcul al costurilor PCN trebuie îmbunătățit luând în considerare particularitățile evolutive ale gutei – dezvoltarea precoce a unui fond comorbid pronunțat: este necesar să se aplice valoarea maximă a coeficientului de complexitate și la pacienții cu vârsta sub 75 de ani. Este important să se explice faptul că nici măcar valoarea maximă a coeficientului de complexitate nu reflectă costurile bolilor comorbide la gută, depășind costul tratamentului staționar al gutei în sine de 7.4 ori, conform studiului clinic și economic. Astfel, prețul tratamentului staționar al gutei trebuie îmbunătățit, luând în considerare trecutul său comorbid ridicat.

Trebuie remarcat faptul că principala sarcină de a utiliza PCN este o distribuție echitabilă a resurselor disponibile în furnizarea de asistență medicală, în timp ce volumul acesteia este reglementat de standardele de îngrijire și recomandările clinice instituționale (protocoale instituționale pentru gestionarea pacienților).

Este necesară o discuție separată despre utilizarea în studiu a unei astfel de valori ca numărul mediu de spitalizări pe an. Ar trebui clarificat faptul că, în conformitate cu literatura de specialitate [148, 222], nu există un indicator precum numărul de cazuri de tratament internat pe an. Toți indicatorii sunt corelați cu zile-pat și rotația patului, spitalizării pentru fiecare boală. Multiplicitatea tratamentului internat poate varia semnificativ în diferite patologii și în diferite grupuri de vârstă. De exemplu, la pacienții cu gută de vârstă fragedă, numărul mediu de spitalizări pe an este semnificativ mai mic decât la vârstnici (0.9 și, respectiv, 1.4), ceea ce are un impact semnificativ asupra costurilor pentru orice metodă de determinare a acestora pentru o perioadă egală de timp.

Astfel, atunci când se calculează costurile îngrijirii în spital, pare oportun să se determine multiplicitatea tratamentului internat.

Pentru prima dată, lucrarea a utilizat coeficientul de marginalitate, care permite obținerea de date privind impactul asupra formării costurilor pentru furnizarea de asistență medicală a prezenței mai multor boli la un singur pacient și, în același timp, evitarea însumării excesive stabilite în fiecare PCN. Serviciile adăugătoare nu ocupă prea mult spațiu în costurile bolii (de la 5.5 la 25.1%), dar sunt constante și trebuie luate întotdeauna în considerare la prognozarea costurilor. Există servicii adesea furnizate pacienților cu un anumit grup de nosologii, de exemplu, echocardiografia în patologia cardiovasculară. Astfel de servicii pot rezuma și denatura rezultatul dacă pacientul suferă, de exemplu, atât cardiopatie ischemică, cât și ICC.

Metodologia de calcul al costurilor propusă în studiu include următorul algoritm: determinarea costurilor tratamentului în ambulatoriu, per caz de tratament internat, determinarea cazurilor de tratament internat, determinarea costurilor totale ale tratării unei boli și determinarea costurilor tratării unui pacient în prezența mai multor boli pentru o anumită perioadă de timp (un an). Este universal, deoarece poate varia atât frecvența cazurilor de tratament internat, cât și numărul și gama de boli comorbide, ceea ce face posibilă prezicerea costurilor în grupuri de pacienți de vârste diferite și cu patologie comorbidă diferită.

Studiul arată că principala valoare a costurilor pentru tratamentul pacienților cu gută, luând în considerare patologia concomitentă, corespunde celei pentru bolile comorbide și crește semnificativ cu vârsta: costul mediu pe an al tratamentului gutei la pacienții cu vârsta sub 60 de ani s-a ridicat la 26 073.85 LMD, excluzând patologia concomitentă și 142 754.94 LMD, luând

în considerare patologia concomitentă, iar la vârsta de peste 60 de ani, indicatorii similari s-au ridicat la 40 321.36 LMD și 297 003.50 LMD. Astfel, ținând cont de patologia concomitentă, costurile la pacienții cu vârsta sub 60 de ani au fost de 5.4 ori mai mari, iar peste 60 de ani – de 7.4 ori.

În general, metoda propusă de calcul al costurilor permite utilizarea sa pe scară largă în previzionarea costurilor, efectuarea de analize clinice și economice și servește, de asemenea, ca justificare pentru actualizarea PCN.

Dependența valorii costurilor directe pe caz de îngrijire medicală în staționar pentru pacienții vârstnici cu gută de diferite metode de calcul prezentate în lucrare determină necesitatea îmbunătățirii și optimizării ulterioare a acestora.

Cea mai reală catastrofă globală care amenință populația noastră este asociată cu învârstnicirea populației: foarte curând, numărul persoanelor care solicită cheltuieli ce depășesc propria contribuție la economie va reprezenta o parte semnificativă a cetățenilor țărilor dezvoltate ale lumii. Principala povară asupra sistemului de sănătate va fi legată de tratamentul bolilor netransmisibile dependente de vârstă, care se acumulează rapid la persoanele vârstnice. Decalajul dintre nevoile de sănătate și nivelul finanțării sale va crește.

Sarcina principală astăzi este de a estima valoarea costurilor pentru tratamentul pacienților vârstnici, de a le prezice și de a alege tacticile cele mai puțin costisitoare și mai eficiente pentru gestionarea lor.

Sarcina principală a viitorului apropiat este de a preveni dezvoltarea bolilor cronice netransmisibile. Poate că studiul bolilor comorbide la pacienții cu gută va determina cele mai eficiente măsuri de prevenire a dezvoltării lor, de asigurare a longevității sănătoase, de prelungire a vârstei de lucru a populației și de reducere a costurilor economice ale statului.

Dezvoltarea gutei la pacienții vârstnici din studiul nostru s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Remarcată anterior în alte lucrări, asocierea gutei cu OA a fost observată și în rândul pacienților vârstnici. Deoarece OA este o boală dependentă de vârstă, creșterea frecvenței apariției acesteia la vârsta înaintată, în special la femei, este naturală. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârsta înaintată în articulațiile interfalangiene ale mâinilor s-a produs la doar trei persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA. Deoarece un număr relativ mic de femei au participat la studiu, nu a fost posibil să se evalueze în mod obiectiv caracteristicile de sex ale evoluției gutei,

a fost depistat că inflamația gutoasă în zona nodurilor Bouchard și Heberden este o caracteristică a imaginii clinice a gutei la femei [177].

Cursul gutei la pacienții divizați în funcție de vârstă la momentul examinării nu a prezentat diferențe semnificative cu intervalul de referință de dezvoltare a bolii. Din punctul de vedere al tratamentului, deși aceiași agenți farmacologici sunt utilizați la vârstnici, aceștia trebuie administrați cu mare prudență, din cauza multiplelor comorbidități care pot afecta gestionarea medicamentelor. Diagnosticarea corectă a gutei și atingerea unui nivel terapeutic de control cu ajustările medicamentoase adecvate pentru pacienții vârstnici determină o calitate mai bună a vieții, fără a crește inutil morbiditatea prin gută sau efecte adverse ale medicamentelor. Mai puțin de jumătate dintre pacienții cu gută au primit terapie cu Alopurinol, în timp ce normalizarea nivelului AU pe fundalul Alopurinolului a fost observată numai în 20% din cazuri. Acest fapt este, probabil, asociat cu dozarea incorectă a medicamentului care nu oferă efectul hipouricemic necesar, deoarece doza medie de Alopurinol corespunde practic dozei subterapeutice atât la pacienții tineri, cât și la cei vârstnici. După cum a fost menționat în studiul nostru, în majoritatea cazurilor, după administrarea Alopurinolului, titrarea dozei sale în stadiul ambulatoriu al tratamentului nu se efectuează, eficacitatea terapiei scade, reducând în același timp conformitatea pacienților și agravând evoluția gutei [154].

Există medicamente noi, care sunt evaluate pentru eficacitatea lor în gută. De exemplu, unele dintre cele mai noi modalități farmacologice pentru tratamentul gutei acute se concentrează pe inhibarea IL-1, în timp ce alte medicamente care încearcă să promoveze controlul gutei cronice se concentrează pe inhibarea fosforilazei nucleotidelor purinice [92]. Va fi interesant de a urmări cum acești noi agenți vor influența abordarea noastră în tratarea gutei [156].



## CONCLUZII GENERALE

1. Guta este caracterizată printr-un fundal comorbid accentuat și multiplu asociat, care semnificativ se amplifică cu înaintarea în vârstă. Există o corelare directă dintre debutul precoce al gutei și apariția comorbidităților: numărul mediu de comorbidități este de două ori mai mare la pacienții cu debut la vârsta peste 60 de ani, însă la debut sub 60 de ani numărul mediu al comorbidităților asociative este de 4.5 [3.5; 5.6].

2. Evoluția procesului inflamator și a progresiei bolii a determinat că la pacienții cu debutul gutei sub 60 de ani dezvoltarea cardiopatiei ischemice, insuficienței cardiace cronice și a nefrolitiazii apare semnificativ mai devreme decât la pacienții cu debutul peste 60 de ani – 49.5±7.1 ani și 58.8±4.8 ani; 55.4±4.2 ani și 66.1±8.7 ani; 41.4±9.2 ani și, respectiv, 53.8±13.4 ani, ( $p < 0.05$  ani). Astfel, guta prezintă un semnificativ factor provocator pentru comorbidități.

3. Modificarea patologică specifică poate fi considerată debutul hipertensiunii arteriale la vârsta precoce, care induce modificări evolutive specifice asociate cu dezvoltarea timpurie a gutei: vârsta medie de debut a hipertensiunii arteriale la pacienții cu dezvoltarea gutei până la 60 de ani este semnificativ mai mică decât în populația generală (36.9±5.8 ani) și demonstrează că pacienții tineri, care suferă de hipertensiune arterială, aparțin grupului de risc pentru gută.

4. Determinismul factorilor provocatori ai evoluției severe a gutei este conjugat cu avansarea în vârstă – la vârstnici cronicizarea artritei gutoase a apărut într-un timp mai scurt: la 103 (38.43%) pacienți artrita cronică s-a format în primii 5 ani de la debutul gutei ( $\chi^2=6.915$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.0085$ ), în timp ce la 67 (28.75%) ( $\chi^2=0.038$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.8458$ ) de pacienți de vârstă medie (sub 60 de ani) artrita cronică s-a format după 5 ani de la debutul gutei.

5. Odată cu înaintarea în vârstă, frecvența factorilor provocatori dobândiți pentru gută crește, iar corecția lor ar reduce ponderea maladiei și gradul de severitate a ei: dozele mici de Acidul acetilsalicilic cresc cu până la 37% (ÎÎ 95%, 2.5%-18.1%) riscul evolutiv al gutei, diureticele – cu până la 46% (ÎÎ 95%, 8.1%-22.4%), consumul de alcool – de la 13% până la 27% (ÎÎ 95%, 9.1%-18.8%), hipertensiunea arterială – cu o pondere de până la 77% (ÎÎ 95%, 3.9%-21.1%), consumul de alimente saturate cu purină – de la 55% până la 69% (ÎÎ 95%, 26.7%-38.9%), excesul ponderal și obezitatea – de la 59% până la 78% (ÎÎ 95%, 8.1%-29.7%).

6. Determinarea fezabilității economice exprimate prin analiza costurilor medicale directe în funcție de vârstă și comorbiditate, a demonstrat că la pacienții vârstnici cu gută, în cadrul tratamentului spitalicesc, în 62.5% din cazuri se respectă relativ recomandările pentru tratamentul gutei conform Ligii Europene Antireumatică (2016), ceea ce reduce eficacitatea asistenței medicale și este responsabilă de irealitatea costurilor reale, cu axarea doar pe maladia de bază.

7. Pe durata doar a unui an frecvența spitalizărilor pacienților vârstnici ( $\geq 60$  de ani) cu gută este semnificativ mai mare (1.4 cazuri pe an), comparativ cu pacienții de vârstă activă (0.9 cazuri pe an), ceea ce afectează semnificativ costul asistenței medicale, iar prezența comorbidităților și mai mult sporește cheltuielile financiare, fiind în corelare directă cu severitatea și gradul evolutiv al bolii de bază. Combaterea factorilor provocatori ar eficientiza cheltuielile și ar combate evoluția severă a bolii cu reducerea numărului de comorbidități.

8. Costurile directe pentru tratamentul pacienților cu gută asociată cu patologia comorbidă (separat și comun), conform Protocoalelor clinice naționale corespunzătoare fiecărei nosologii aparte, cresc semnificativ odată cu înaintarea în vârstă a pacienților: costul mediu pe an al tratamentului gutei la pacienții de vârstă medie a fost de 26 073.85 LMD fără și 142 754.94 LMD luând în considerare patologia comorbidă, iar la vârstnici – 40 321.36 LMD și, respectiv, 297 003.50 LMD. Costurile pe caz tratat în spital pentru pacienții cu vârsta peste 60 de ani cu gută, calculate în variate moduri, diferă semnificativ, determinând oportunitatea îmbunătățirii și optimizării ulterioare a acestora.

## RECOMANDĂRI

### Recomandări pentru procesul didactic

1. Includerea în procesul educativ a aspectului de diferențiere evolutiv-curativă a gutei în funcție de vârsta pacientului.
2. Acordarea atenției factorului comorbid:
  - a. includerea în programul de studii a impactului patologiei cardiovasculare asupra evoluției gutei;
  - b. aspectul comorbid renal și influența asupra procesului gutos;
  - c. asocierile patologiilor osteoarticulare la gută și dezvăluirea particularităților evolutive.
3. Dezvoltarea abilităților pentru conduita pacientului vârstnic cu gută și patologie comorbidă asociată.
4. Abordarea minuțioasă a impactului diferitor tratamente asociate asupra evoluției gutei și modalităților de optimizare a tratamentului asociat.

### Recomandări practice

1. Să se asigure actualizarea Protocolului Clinic Național și Protocolului Clinic Instituțional în cazul gutei și al celor mai frecvente comorbidități ale ei, pentru a elabora tactici de management cu orientări clinice pentru diferite nivele de acordare al asistenței medicale – medicina primară (medic de familie), nivelul doi (spitale raionale și municipale) și terță (spitale de nivel republican), cu întocmirea protocoalelor de management de nivel corespunzător.
2. De a include pacienții tineri (sub 60 de ani) cu o dezvoltare precoce a hipertensiunii arteriale și cardiopatiei ischemice în grupul de risc pentru dezvoltarea hiperuricemiei și gută – cu cât mai precoce este debutul HTA și CPI, cu atât mai mare este riscul de dezvoltare a hiperuricemiei și gutei.
3. Să se ofere asistență largă organizațiilor profesionale medicale non-profit în elaborarea ghidurilor pentru pacienți, inclusiv cu privire la furnizarea de asistență medicală pentru gută: asociații a pacienților cu hiperuricemie, gută și sindrom metabolic.
4. Prevenirea gutei la pacienții vârstnici ar trebui să includă măsuri menite să prevină prescrierea nerezonabilă a diureticelor și dezagregantelor, cu accentuarea în cadrul procesului didactic a aspectelor de influență a medicației asupra hiperuricemiei – la nivel de studenți, rezidenți și în cadrul educației continuă.
5. Intensificarea promovării în rândul pacienților a unui stil de viață sănătos, cu implicarea mai largă a organizațiilor non-guvernamentale cu orientare spre pacient, reducerea și

menținerea masei corporale optime, consumului de alcool, consumului excesiv de carne și fructe de mare.

6. Atunci când se raționalizează costurile tratării gutei, în special la pacienții vârstnici, este necesar să se țină cont de impactul asupra costurilor patologiei comorbide.

7. Atunci când se calculează costul grupurilor clinice și statistice de cazuri de îngrijire medicală pentru gută, este necesar să se ia în considerare vârsta pacientului.

8. Aprecierea costului de caz tratat în staționar trebuie să reiasă din acea asociere a bolilor comorbide cu diferențiere de complicațiile gutei, pentru a obține o economisire și ajustare rațională a resurselor financiare ale diferitor nivele de asistență medicală specializată.

### **SUGESTII PRIVIND CERCETĂRILE DE PERSPECTIVĂ**

A înțelege guta și, în consecință, a o gestiona, a fost o provocare pentru abilitatea medicilor de-a lungul istoriei medicinei. Progresele în acest domeniu, care au luat forma unei evoluții continue, au asistat recent la salturi cuantice. Ne bucurăm de o perspectivă mai profundă asupra patogenezei bolii. Ne putem baza pe modalități de diagnosticare mai sofisticate și, cel mai important, avem la dispoziție o gamă mai largă de opțiuni terapeutice pentru a face față.

Viitoarea agendă în domeniu va aborda probabil următoarele aspecte:

1. Studii intensive în genomică și proteomică. Acestea ne vor ajuta să înțelegem mai bine predispoziția genetică a bolii și susceptibilitatea la efectele adverse ale medicamentelor. Ele vor oferi, de asemenea, potențiale descoperiri terapeutice.

2. Investigarea rolului posibil al microbiomului în gută concomitent cu omologii săi metabolici.

3. Încercări de standardizare a abordărilor medicale internaționale în ceea ce privește guta; măsuri de rezultat, stadializare și gestionare.

4. Accent pe educația pacientului și a medicilor. Aceasta este o abordare extrem de eficientă din punctul de vedere al costurilor.

## BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. DALBETH, N., MERRIMAN, T.R., STAMP, L.K. Gout. In: *The Lancet*. 2016. Vol. 388, nr. 10055, pp. 2039-2052. DOI 10.1016/S0140-6736(16)00346-9. ISSN:01406736
2. CEA SORIANO, L. et al. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. In: *Arthritis research & therapy*. 2011. Vol. 13, p. R39. DOI 10.1186/AR3272. ISSN:1478-6362
3. ROTARU, L. et al. Characteristics of clinical manifestations of gout in the elderly people. In: *Romanian Journal of Rheumatology*. 2022. Vol. 31, nr. 3, pp. 118-123. DOI 10.37897/RJR.2022.3.3. ISSN:20696086
4. KUO, C.F. et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. In: *Nature reviews. Rheumatology*. 2015. Vol. 11, nr. 11, pp. 649-662. DOI 10.1038/NRRHEUM.2015.91. ISSN:1759-4804
5. PEREZ-RUIZ, F., DALBETH, N. Combination urate-lowering therapy in the treatment of gout: What is the evidence? In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019. Vol. 48, nr. 4, pp. 658-668. DOI 10.1016/j.semarthrit.2018.06.004. ISSN:1532-866X
6. ZHANG, Q. et al. The prevalence of gout and hyperuricemia in middle-aged and elderly people in Tibet Autonomous Region, China: A preliminary study. In: *Medicine*. 2020. Vol. 99, nr. 2, p. e18542. DOI 10.1097/MD.00000000000018542. ISSN:1536-5964
7. ROTARU, L. et al. Recovery of patients with gout. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022. Vol. 29, nr. 3, pp. 54-57. DOI 10.52645/MJHS.2022.3.10. ISSN:23451467
8. KUMAR, M., MANLEY, N., MIKULS, T.R. Gout Flare Burden, Diagnosis, and Management: Navigating Care in Older Patients with Comorbidity. In: *Drugs & aging*. 2021. Vol. 38, nr. 7, pp. 545-557. DOI 10.1007/s40266-021-00866-2. ISSN:1179-1969
9. ВОРОБЬЕВ, П.А. и др. Концепция маржинальности затрат при моделировании расходов в условиях коморбидности патологии. В: *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2016. №. 9-10, с. 26-32. ISSN:1607-2502
10. KUO, C.F. et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2016. Vol. 75, nr. 1, pp. 210-217. DOI 10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206410. ISSN:1468-2060
11. DANVE, A., SEHRA, S.T., NEOGI, T. Role of diet in hyperuricemia and gout. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 2021. Vol. 35, nr. 4, p. 101723. DOI 10.1016/j.berh.2021.101723. ISSN:1532-1770

12. BARDIN, T., RICHELTE, P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017. Vol. 3, nr. 15(1), p. 123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9. PMID: 28669352; PMCID: PMC5494879
13. RODDY, E., CHOI, H.K. Epidemiology of gout. In: *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2014. Vol. 40, nr. 2, pp. 155-175. DOI 10.1016/J.RDC.2014.01.001. ISSN:1558-3163
14. SAFIRI, S. et al. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. In: *Arthritis & Rheumatology*. 2020. Vol. 72, nr. 11, pp. 1916-1927. DOI 10.1002/art.41404. ISSN:2326-5191
15. DEHLIN, M., JACOBSSON, L., RODDY, E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. In: *Nature reviews. Rheumatology*. 2020. Vol. 16, nr. 7, pp. 380-390. DOI 10.1038/s41584-020-0441-1. ISSN:1759-4804
16. BOWDEN, R.G., RICHARDSON, K.A., RICHARDSON, L.T. Uric acid and metabolic syndrome: Findings from national health and nutrition examination survey. In: *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9, p. 3654. DOI 10.3389/FMED.2022.1039230/BIBTEX. ISSN:2296-858X
17. ZHU, Y., PANDYA, B.J., CHOI, H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. In: *Arthritis and rheumatism*. 2011. Vol. 63, nr. 10, pp. 3136-3141. DOI 10.1002/ART.30520. ISSN:1529-0131
18. ELLIOT, A.J., CROSS, K.W., FLEMING, D.M. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2009. Vol. 68, nr. 11, pp. 1728-1733. DOI 10.1136/ARD.2008.096693. ISSN:1468-2060
19. XUE, X. et al. The efficacy and safety of citrate mixture vs sodium bicarbonate on urine alkalization in Chinese primary gout patients with benzbromarone: a prospective, randomized controlled study. In: *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021. Vol. 60, nr. 6, pp. 2661-2671. DOI 10.1093/rheumatology/keaa668. ISSN:1462-0332
20. ЕЛИСЕЕВ, М.С. и др. Факторы риска подагры: половые различия. В: *Научно-практическая ревматология*. 2011. Том. 49, №. 6, с. 28-31. DOI 10.14412/1995-4484-2011-516. ISSN:1995-4492
21. HANLY, J.G. et al. Gout in the elderly-a population health study. In: *The Journal of rheumatology*. 2009. Vol. 36, nr. 4, pp. 822-830. DOI 10.3899/jrheum.080768. ISSN:0315-162X

22. ANNEMANS, L. et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008. Vol. 67, nr. 7, p. 960. DOI 10.1136/ARD.2007.076232. ISSN:0003-4967
23. DANVE, A., NEOGI, T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. In: *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2020. Vol. 72, nr. 11, pp. 1786-1788. DOI 10.1002/ART.41453. ISSN:2326-5205
24. ROUBENOFF, R. et al. Incidence and risk factors for gout in white men. In: *JAMA*. 1991. Vol. 266, nr. 21, pp. 3004-3007. ISSN:0098-7484
25. RODDY, E., DOHERTY, M. Epidemiology of gout. In: *Arthritis Research and Therapy*. 2010. Vol. 12, nr. 6, pp. 1-11. DOI 10.1186/AR3199/TABLES/4. ISSN:1478-6354
26. DALBETH, N. et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2018. Vol. 77, nr. 7, pp. 1048-1052. DOI 10.1136/ANNRHEUMDIS-2017-212288. ISSN:1468-2060
27. AL-ZAHRANI, A.A. et al. Evaluation of Gout Diagnosis and Management in Primary Health Care Centers. In: *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018. Vol. 73, nr. 6, pp. 6928-6935. DOI 10.21608/ejhm.2018.17149. ISSN:1687-2002
28. CHIABURU, L. Electrocardiography and echocardiography changes in gout. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2008. Vol. 43, nr. 3, Supl.(2), pp. 45. ISSN:2558-815X
29. EVANS, P.L. et al. Gender-specific risk factors for gout: a systematic review of cohort studies. In: *Advances in rheumatology* (London, England). 2019. Vol. 59, nr. 1, p. 24. DOI 10.1186/s42358-019-0067-7. ISSN:2523-3106
30. SINGH, J.A., GAFFO, A. Gout epidemiology and comorbidities. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020. Vol. 50, nr. 3, pp. S11-S16. DOI 10.1016/J.SEMARTHRI.-2020.04.008. ISSN:0049-0172
31. ROMAN, Y.M. et al. Gout prevalence in the Hmong: a prime example of health disparity and the role of community-based genetic research. In: *Personalized medicine*. 2021. Vol. 18, nr. 3, pp. 311-327. DOI 10.2217/pme-2020-0107. ISSN:1744-828X
32. ZSOLDOS, I., SINDING, C., CHAMBARON, S. Using event-related potentials to study food-related cognition: An overview of methods and perspectives for future research. In: *Brain and cognition*. 2022. Vol. 159, p. 105864. DOI 10.1016/j.bandc.2022.105864. ISSN:1090-2147
33. ХАБИЖАНОВА, В.Б. Рекомендации по диете при подагре. В: *Медицина* (Алматы). 2018. Том 3, № 189, с. 132-136. ISSN: 2518-1009

34. GUASCH-FERRÉ, M. et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2013. Vol. 68, nr. 10, pp. 1263-1270. DOI 10.1093/GERONA/GLT028. ISSN:1758-535X
35. DALBETH, N. et al. Gout. In: *Lancet (London, England)*. 2021. Vol. 397, nr. 10287, pp. 1843-1855. DOI 10.1016/S0140-6736(21)00569-9. ISSN:1474-547X
36. UGHI, N. et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. In: *Reumatismo*. 2019. Vol. 71, nr. S1, pp. 50-79. DOI 10.4081/reumatismo.2019.1176. ISSN:0048-7449
37. SCUILLER, A. et al. Gout. In: *La Revue de medecine interne*. 2020. Vol. 41, nr. 6, pp. 396-403. DOI 10.1016/j.revmed.2020.02.014. ISSN:1768-3122
38. HELGET, L.N., MIKULS, T.R. Environmental Triggers of Hyperuricemia and Gout. In: *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2022. Vol. 48, nr. 4, pp. 891-906. DOI 10.1016/j.rdc.2022.06.009. ISSN:1558-3163
39. BURKE, B.T. et al. Gout in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. In: *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016. Vol. 71, nr. 4, p. 536. DOI 10.1093/GERONA/GLV120. ISSN:1758535X
40. DALBETH, N. et al. Gout. In: *Nature reviews. Disease primers*. 2019. Vol. 5, nr. 1, pp. 69. DOI 10.1038/s41572-019-0115-y. ISSN:2056-676X
41. O'BRIEN, C.P. The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: A remarkably useful but simple tool. In: *JAMA*. 2008. Vol. 300, nr. 17, pp. 2054-2056. DOI 10.1001/jama.2008.570. ISSN:1538-3598
42. XIANG, Y. et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women. In: *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 10, pp. 584-588. ISBN:1664-2392. DOI 10.3389/fendo.2019.00905
43. ROTARU, L. et al. Studiu comparativ al calității vieții la bărbații și femeile cu gută. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2017. Vol. 3, nr. 73, pp. 160-161. ISSN:1729-8687
44. DI MINNO, A. et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9, nr. 15, p. e016262. DOI 10.1161/JAHA.119.016262. ISSN:2047-9980



45. EUN, Y. et al. Increased risk of incident gout in young men with metabolic syndrome: A nationwide population-based cohort study of 3.5 million men. In: *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9, p. 3329. DOI 10.3389/FMED.2022.1010391/BIBTEX. ISSN:2296-858X
46. ЕЛИСЕЕВ, М.С., ЕЛИСЕЕВА, М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. В: *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Том 15, № 8, с. 32-40. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40
47. STAMP, L.K., DALBETH, N. Prevention and treatment of gout. In: *Nature reviews. Rheumatology*. 2019. Vol. 15, nr. 2, pp. 68-70. DOI 10.1038/s41584-018-0149-7. ISSN:1759-4804
48. ROTARU, L. Guta: noi progrese în diagnosticul și managementul unei afecțiuni vechi: Monografie. Chișinău: Chișinău Garomont-Studio, 2022, p. 184. ISBN:978-9975-162-16-6.
49. ROTARU, L. et al. Metabolic syndrome in patients with gout. In: *WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. Florence, ITALY. 2017. p. S473-S474. ISSN:0937-941X.
50. ROHM, T. V. et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. In: *Immunity*. 2022. Vol. 55, nr. 1, pp. 31-55. DOI 10.1016/J.IMMUNI.2021.12.013. ISSN:10974180
51. WILLIAMS, P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. In: *The American journal of clinical nutrition*. 2008. Vol. 87, nr. 5, pp. 1480-1487. DOI 10.1093/AJCN/87.5.1480. ISSN:1938-3207
52. SHI, T. et al. A meta-analysis of the association between gout, serum uric acid level, and obstructive sleep apnea. In: *Sleep & breathing=Schlaf & Atmung*. 2019. Vol. 23, nr. 4, pp. 1047-1057. DOI 10.1007/s11325-019-01827-1. ISSN:1522-1709
53. LONG, H. et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. In: *Arthritis and Rheumatology*. 2022. Vol. 74, nr. 7, pp. 1172-1183. DOI 10.1002/ART.42089. ISSN:2326-5205
54. ROTARU, L. et al. Guta si nefropatia urica. În: *Arta Medica*. 2011. Vol. 29, nr. 45, p. 295. ISSN:1810-1852.
55. CORNEA, C. et al. Particularitățile afectărilor renale în gută: femeii vs bărbați (caz clinic). În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022. Vol. 27, nr. 1, pp. 134-143. ISSN: 2345-1467
56. YOSHIDA, K., CHOI, H.K., SOLOMON, D.H. Medications for gout and its comorbidities: mutual benefits? In: *Current opinion in rheumatology*. 2021. Vol. 33, nr. 2, pp. 145-154. DOI 10.1097/BOR.0000000000000784. ISSN:1531-6963

57. GONZA, I. Clinical and treatment specificities in gout. In: MedEspera: International Medical Congress for Students and Young Doctors, Ed. 7, 3-5 Mai. 2018. pp. 95-96
58. ROTARU, L. et al. Evolution of osteoporosis in patients with gout associated nephrolithiasis. In: WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Krakow, POLAND, 2018. p. S211. ISSN: 0937-941X
59. LEUNG, N. et al. Lowering and Raising Serum Urate Levels: Off-Label Effects of Commonly Used Medications. In: Mayo Clinic proceedings. 2022. Vol. 97, nr. 7, pp. 1345-1362. DOI 10.1016/j.mayocp.2022.02.027. ISSN:1942-5546
60. ROTARU, L. et al. Afectarea sistemului cardiovascular în gută. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2017. Vol. 55, nr. 3, pp. 67-71. ISSN:1857-0011
61. SUTTON BURKE, E.M. et al. Angiotensin Receptor Blockers Effect on Serum Uric Acid-A Class Effect? In: Journal of pharmacy practice. 2020. Vol. 33, nr. 6, pp. 874-881. DOI 10.1177/0897190019866315. ISSN:1531-1937
62. CLEBAK, K.T., MORRISON, A., CROAD, J.R. Gout: Rapid Evidence Review. In: American family physician. noiembrie 2020. Vol. 102, nr. 9, pp. 533-538. ISSN:1532-0650
63. MCDOWELL, K. et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. In: European journal of heart failure. 2022. Vol. 24, nr. 6, pp. 1066-1076. DOI 10.1002/ejhf.2433. ISSN:1879-0844
64. SAITO, Y. et al. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. In: Journal of cardiology. 2021. Vol. 78, nr. 1, pp. 51-57. DOI 10.1016/j.jjcc.2020.12.013. ISSN:1876-4738
65. CORNEA, C., ROTARU, L., SASU, D. Hyperuricemia in chronic kidney disease. În: Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 1, 20-22 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2021, (R), p. 157. ISBN 978-9975-82-223-7
66. DESEATNICOVA, E. Metodele contemporane in tratamentul gutei. În: Anale Stiintifice ale Universitatii de Stat de Medicina si Farmacie „N. Testemitanu” Vol. 3 A: Probleme actuale in medicina interna. 2005, pp. 69-174. ISBN978-9975-118-03-3. ISBN 978-9975-918-81-7. ISSN1857-1719
67. DE BECKER, B. et al. Acute effects of hypouricemia on endothelium, oxidative stress, and arterial stiffness: A randomized, double-blind, crossover study. In: Physiological reports. 2021. Vol. 9, nr. 17, p. e15018. DOI 10.14814/phy2.15018. ISSN:2051-817X

68. ROTARU, L. et. al. Guta și afectarea sistemului cardiovascular. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017. Vol. 2, nr. 54, pp. 169-174. ISSN:1857-0011
69. ROTARU, L. et al. Guta și afectarea renală. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017. Vol. 2, nr. 54, pp. 260-265. ISSN:1857-0011
70. RUSSO, E. et al. The role of uric acid in renal damage - a history of inflammatory pathways and vascular remodeling. In: Vessel Plus. 2021. Vol. 5, p. 15. DOI 10.20517/2574-1209.2021.11. ISSN:2574-1209
71. ZHANG, S. et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. In: Current pharmaceutical design. 2019. Vol. 25, nr. 6, pp. 700-709. DOI 10.2174/1381612825666190408122557. ISSN:1873-4286
72. YU, X. et al. Efficacy of Urate-Lowering Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: Clinical therapeutics. 2022. Vol. 44, nr. 5, pp. 723- 735.e6. DOI 10.1016/j.clinthera.2022.03.014. ISSN:1879-114X
73. ROTARU, Larisa et al. Afectarea sistemului cardiovascular în gută. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2017. Vol. 3, nr. 55, pp. 67-71. ISSN 1857-0011.
74. MHANNA, M. et al. The Burden of Cardiac Arrhythmias in Gout: A National Representative Database Study. In: Current problems in cardiology. 2023. Vol. 48, nr. 1, p. 101437. DOI 10.1016/j.cpcardiol.2022.101437. ISSN:1535-6280
75. CORNEA, Cornelia et al. Particularitățile afectărilor renale în gută: femeii vs bărbați (caz clinic). În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău, 2022. Vol. 1, nr. 27, pp.134-143. ISSN:2345-1467
76. WU, Z.-D. et al. Environmental factors and risk of gout. In: Environmental research. 2022. Vol. 212, nr. Pt C, p. 113377. DOI 10.1016/j.envres. 2022.113377. ISSN:1096-0953
77. MCADAMS-DEMARCO, M.A. et al. Hypertension and the Risk of Incident Gout in a Population-Based Study: The Atherosclerosis Risk in Communities Cohort. In: The Journal of Clinical Hypertension. 2012. Vol. 14, nr. 10, pp. 675-679. DOI 10.1111/J.1751-7176.2012.00674.X. ISSN:1751-7176
78. BUȘU, T., STOLEAR, A. Sindromul metabolic și hiperuricemia. În: Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților: culegere de rezumate științifice ale IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu" din Republica Moldova. Chișinău: CEP Medicină, 2014, p. 261. ISBN:978-9975-118-61-3

79. PETRESKI, T. et al. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? In: Renal failure. 2020. Vol. 42, nr. 1, pp. 978-986. DOI 10.1080/0886022X.2020.1822185. ISSN:1525-6049
80. XU, L. et al. Shellfish consumption and health: A comprehensive review of human studies and recommendations for enhanced public policy. In: Critical reviews in food science and nutrition. 2022. Vol. 62, nr. 17, pp. 4656-4668. DOI 10.1080/10408398.2021.1878098. ISSN:1549-7852
81. JAMES, S.L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. In: Lancet. 2018. Vol. 392, nr. 10159, pp. 1789-858. DOI 10.1016/s0140-6736(18)32279-7. ISSN:1474-547X
82. ROTARU, L. et al. Clinical and evolutive features of gouty arthritis. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2022. Vol. 4, nr. 57, pp. 356-362. DOI <https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.4.04>. ISSN: 1584-9244
83. CHIABURU, L. Evaluarea calității vieții la bolnavii cu gută. În: Congresul II de Medicină Internă cu participare Internațională 24 – 26 octombrie 2007, Chișinău. Volum de Rezumate. p. 122. ISBN: 978-9975-78-553-2
84. PALAZZO, C. et al. Risk factors and burden of osteoarthritis. In: Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2016. Vol. 59, nr. 3, pp. 134-138. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>. ISSN:1877-0657
85. NEOGI, T., KRASNOKUTSKY, S., PILLINGER, M.H. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. In: Joint bone spine. 2019. Vol. 86, nr. 5, pp. 576-582. DOI 10.1016/j.jbspin.2018.11.002. ISSN:1778-7254
86. CHIABURU, L. et al. Aspecte clinico-evolutive și radiologice într-un caz de gută cronică tofacee mutilantă. În: II Congresul de medicină internă cu participare internațională, 24-26 octombrie. Chișinău, 2007. pp. 121-122. ISBN: 978-9975-78-553-2
87. ROTARU, L., GROPPA, L., SÂRBU, O., AGACHI, S. Rehabilitation of patients with gout. In: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2016): poster abstracts. 2016. Vol. 27 (suppl.1), p. 827. ISSN:0937-941X
88. FELTEN, R. et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: „psout”. In: Clinical rheumatology. 2020. Vol. 39, nr. 5, pp. 1405-1413. DOI 10.1007/s10067-020-04981-0. ISSN:1434-9949

89. WIDAWSKI, L. et al. Psoriatic arthritis with hyperuricemia: more peripheral, destructive, and challenging to treat. In: *Clinical Rheumatology*. 2022. Vol. 41, nr. 5, pp. 1421-1429. DOI 10.1007/S10067-022-06061-X/FIGURES/2. ISSN:1434-9949
90. KAINE, J. et al. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. Administrative claims data. In: *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*. 2019. Vol. 25, nr. 1, pp. 122-132. DOI 10.18553/JMCP.2018.17421. ISSN:2376-1032
91. HU, S.C.S., LIN, C.L., TU, H.P. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gout: a nationwide population-based study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, nr. 3, pp. 560-567. DOI 10.1111/JDV.15290. ISSN:1468-3083
92. YIN, H., LIU, N., CHEN, J. The Role of the Intestine in the Development of Hyperuricemia. In: *Frontiers in immunology*. 2022. Vol. 13, p. 845684. DOI 10.3389/fimmu.2022.845684. ISSN:1664-3224
93. LI, Q. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. In: *BMJ open*. 2019. Vol. 9, nr. 8, p. e026677. DOI 10.1136/bmjopen-2018-026677. ISSN:2044-6055
94. ALI, N. et al. Association between serum uric acid and metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. In: *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, nr. 1, pp. 345-350. DOI 10.1038/S41598-020-64884-7. ISSN:2045-2322
95. ROTARU, L. et al. Guta la femei—particularitățile clinico-diagnostice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014. Vol. 45, nr. 4, pp. 131-137. ISSN: 1857-0011
96. SANCHEZ-LOZADA, L.G. et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. In: *American journal of hypertension*. 2020. Vol. 33, nr. 7, pp. 583-594. DOI 10.1093/AJH/HPAA044. ISSN:1941-7225
97. ROTARU, L. et al. Particularitățile evoluției gutei la femei (Revista literaturii). În: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010. Vol. 3, nr. 11, pp. 47-50. ISSN:1857-1719
98. TRIFIRÒ, G. et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2013. Vol. 72, nr. 5, pp. 694-700. DOI 10.1136/annrheumdis-2011-201254. ISSN:1468-2060
99. KUO, C.F. et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. In: *Arthritis Research & Therapy*. 2015. Vol. 17, nr. 1, pp. 450-452. DOI 10.1186/S13075-015-0522-8. ISSN:1478-6362

100. ROTARU, L. et al. Guta și nefropatia urică. In: *Arta Medica*. 2011. Vol. 45, nr. 2S, p. 295. ISSN: 1810-1852
101. ROTARU, L. et al. Guta la femei – particularitățile clinico-diagnostice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2014. Vol. 4, nr. 45, pp. 131-137. ISSN: 1857-0011
102. SANSONE, A., REISMAN, Y., JANNINI, E.A. Relationship between hyperuricemia with deposition and sexual dysfunction in males and females. In: *Journal of endocrinological investigation*. 2022. Vol. 45, nr. 4, pp. 691-703. DOI 10.1007/s40618-021-01719-w. ISSN:1720-8386
103. ECKENSTALER, R., BENNDORF, R.A. The Role of ABCG2 in the Pathogenesis of Primary Hyperuricemia and Gout-An Update. In: *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, nr. 13, pp. 961-967. DOI 10.3390/ijms22136678. ISSN:1422-0067
104. IGEL, T.F. et al. Recent advances in understanding and managing gout. In: *F1000Research* 2017 6:247. 2017. Vol. 6, p. 247. DOI 10.12688/f1000research.9402.1. ISSN:1759-796X
105. DAR, N.J., MUZAMILAHMAD. Neurodegenerative diseases and *Withania somnifera* (L.): An update. In: *Journal of ethnopharmacology*. 2020. Vol. 256, p. 112769. DOI 10.1016/j.jep.2020.112769. ISSN:1872-7573
106. ROTARU, L. et al. Guta la bărbați și maladiile concomitente. În: *Curierul Medical*. 2012. nr. 3, p. 289. ISSN:1857-0666
107. DEHLIN, M., SANDSTRÖM, T.Z., JACOBSSON, L.T.H. Incident Gout: Risk of Death and Cause-Specific Mortality in Western Sweden: A Prospective, Controlled Inception Cohort Study. In: *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9, p. 255. DOI 10.3389/FMED.2022.802856/BIBTEX. ISSN:2296-858X
108. CHUANG, T.J. et al. Anti-gout Medications and Risk of Cardiovascular Disease: A Nested Case-Control Study. In: *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8, p. 1511. DOI 10.3389/FMED.2021.739680/BIBTEX. ISSN:2296-858X
109. MATTIUZZI, C., LIPPI, G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. In: *Clinical rheumatology*. 2020. Vol. 39, nr. 4, pp. 1061-1063. DOI 10.1007/s10067-019-04868-9. ISSN:1434-9949
110. AFINOGENOVA, Y., DANVE, A., NEOGI, T. Update on gout management: what is old and what is new. In: *Current opinion in rheumatology*. 2022. Vol. 34, nr. 2, pp. 118-124. DOI 10.1097/BOR.0000000000000861. ISSN:1531-6963
111. SHI, C. et al. Recent advances in gout drugs. In: *European journal of medicinal chemistry*. 2023. Vol. 245, nr. Pt 1, p. 114890. DOI 10.1016/j.ejmech.2022.114890. ISSN:1768-3254

112. EUN, Y. et al. Association between female reproductive factors and gout: a nationwide population-based cohort study of 1 million postmenopausal women. In: *Arthritis Research and Therapy*. 2021. Vol. 23, nr. 1, pp. 1-12. DOI 10.1186/S13075-021-02701-W/TABLES/4. ISSN:1478-6362
113. GROPPA, L. et al. Guta la adult: protocol clinic național PCN-84. Chisinau: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2018. p. 54
114. SUMPTER, N.A. et al. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? In: *Current opinion in rheumatology*. 2020. Vol. 32, nr. 2, pp. 126-133. DOI 10.1097/BOR.0000000000000691. ISSN:1531-6963
115. ПОЛЬСКАЯ, И.И. Особенности течения подагры при ее сочетании с метаболическим синдромом: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.22. Ярославль: ГОУВПО „Ярославская государственная медицинская академия”, 2010.
116. ROTARU, L., GROPPA, L., SARBU, O. Osteoporosis in patients with gout. In: *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*. Seville, SPAIN, 2014. p. 129. ISSN:0937-941X
117. PUNZI, L. et al. One year in review 2020: gout. In: *Clinical and experimental rheumatology*. 2020. Vol. 38, nr. 5, pp. 807-821. ISSN:0392-856X
118. PASCART, T., LIOTÉ, F. Gout: state of the art after a decade of developments. In: *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019. Vol. 58, nr. 1, pp. 27-44. DOI 10.1093/rheumatology/key002. ISSN:1462-0332
119. DESEATNICOVA, E. Aspecte clinico-evolutive ale gutei in Republica Moldova. În: *Anale Stiintifice ale Universitatii de Stat de Medicina si Farmacie „N. Testemitanu”*. 2005. Vol. 3, pp. 164-168. ISSN:1857-1719
120. DESEATNICOVA, E. Particularitatile clinico - evolutive, indicii de antioxidare si peroxidare a lipidelor la pacientii cu guta. Autoref. al tezei de doctor in med. Chisinau, 2007. p. 18-19
121. ZHU, C. et al. An update of genetics, co-morbidities and management of hyperuricaemia. In: *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2021. Vol. 48, nr. 10, pp. 1305-1316. DOI 10.1111/1440-1681.13539. ISSN:1440-1681
122. LATOURTE, A. et al. Hyperuricemia, Gout, and the Brain-an Update. In: *Current rheumatology reports*. 2021. Vol. 23, nr. 12, p. 82. DOI 10.1007/s11926-021-01050-6. ISSN:1534-6307
123. YOKOSE, C. et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the

- Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). In: *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, nr. 11, p. 2812. DOI 10.2337/DC20-1002. ISSN:1935-5548
124. PODOLEAN, O., ROTARU, L. Particularitățile afectării renale în gută. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*, 2019, Chișinău. CEP "Medicina", 2018, p. 127. ISBN 978-9975-82-103-2
125. MANISH, K.C., LESLIE, S.W. Uric Acid Nephrolithiasis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK560726. PMID: 32809561
126. ROTARU, L. et al. Afectarea renală în gută. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017. Vol. 3, nr. 55, pp. 32-66. ISSN: 1857-0011
127. RAMOS, G.K., GOLDFARB, D.S. Update on Uric Acid and the Kidney. In: *Current rheumatology reports*. 2022. Vol. 24, nr. 5, pp. 132-138. DOI 10.1007/s11926-022-01069-3. ISSN:1534-6307
128. KATSIKI, N., DIMITRIADIS, G.D., MIKHAILIDIS, D.P. Serum Uric Acid and Diabetes: From Pathophysiology to Cardiovascular Disease. In: *Current pharmaceutical design*. 2021. Vol. 27, nr. 16, pp. 1941-1951. DOI 10.2174/1381612827666210104124320. ISSN:1873-4286
129. ROTARU, L., GROPPA, L., SARBU, O. Le syndrome métabolique chez les patients souffrant de goutte. In: *Revue du Rhumatisme*. 2016. Vol. 83, pp. A192-A193. ISSN:1169-8330
130. ESTIVERNE, C., MOUNT, D.B. The Management of Gout in Renal Disease. In: *Seminars in nephrology*. 2020. Vol. 40, nr. 6, pp. 600-613. DOI 10.1016/j.semnephrol.2020.12.007. ISSN:1558-4488
131. JANSEN, T.Lt., TANJA, G., MATTHIJS, J. A historical journey of searching for uricosuric drugs. In: *Clinical rheumatology*. 2022. Vol. 41, nr. 1, pp. 297-305. DOI 10.1007/s10067-021-05930-1. ISSN:1434-9949
132. SATO, Y. et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. In: *Nature reviews. Nephrology*. 2019. Vol. 15, nr. 12, pp. 767-775. DOI 10.1038/s41581-019-0174-z. ISSN:1759-507X
133. WERTHEIMER, A., MORLOCKM R., BECKER, M.A. A revised estimate of the burden of illness of gout. In: *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2013. Vol. 75, pp. 1-4. DOI: 10.1016/j.curtheres.2013.04.003.
134. BORGHI, C. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. In: *European journal of internal medicine*. 2020. Vol. 80, pp. 1-11. DOI 10.1016/j.ejim.2020.07.006. ISSN:1879-0828



135. DROSOS, G.C. et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2022. Vol. 81, nr. 6, pp. 768-779. DOI 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221733. ISSN:1468-2060
136. GWINNUTT, J.M. et al. Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people wit. In: *RMD open*. 2022. Vol. 8, nr. 1, pp. 469-478. DOI 10.1136/rmdopen-2021-002168. ISSN:2056-5933
137. PASCUAL, E., ANDRES, M., SIVERA, F. Gout: Where Is the Weak Link? In: *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2020. Vol. 26, nr. 5, pp. 208-212. DOI 10.1097/RHU.0000000000001492. ISSN:1536-7355
138. CLARSON, L.E. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Vol. 74, nr. 4, pp. 642-647. DOI 10.1136/annrheumdis-2014-205252. ISSN: 1468-2060
139. SUKRI, A. et al. A systematic review on the cost effectiveness of pharmacogenomics in developing countries: implementation challenges. In: *The pharmacogenomics journal*. 2022. Vol. 22, nr. 3, pp. 147-159. DOI 10.1038/s41397-022-00272-w. ISSN:1473-1150
140. XIA, Y. et al. Global, regional and national burden of gout, 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study. In: *Rheumatology*. 2020. Vol. 59, nr. 7, pp. 1529-1538. DOI 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ476. ISSN:1462-0324
141. WU, E.Q. et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? In: *The Journal of rheumatology*. 2009. Vol. 36, nr. 5, pp. 1032-1040. DOI 10.3899/JRHEUM.080487. ISSN:0315-162X
142. FIELDS, T.R. The Challenges of Approaching and Managing Gout. In: *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2019. Vol. 45, nr. 1, pp. 145-157. DOI 10.1016/j.rdc.2018.09.009. ISSN:1558-3163
143. RITTER, F. et al. Gout Arthritis During Admission for Decompensated Heart Failure—A Descriptive Analysis of Risk Factors, Treatment and Prognosis. In: *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9, p. 187. DOI 10.3389/FMED.2022.789414/BIBTEX. ISSN:2296-858X
144. FLYNN, P.M. et al. Treatment Cost Analysis Tool (TCAT) for estimating costs of outpatient treatment services. In: *Drug and Alcohol Dependence*. 2009. Vol. 100, nr. 1-2, pp. 47-53. DOI 10.1016/J.DRUGALCDEP.2008.08.015. ISSN:0376-8716

145. М.Г. ЕЛИСЕЕВА, В.В. ЦУРКО, П.А. ВОРОБЬЕВ. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта (Оригинальные статьи). В: Клиническая геронтология. 2015. Том 21, № 5-6, с. 3-9. ISSN:1607-2499е. ISSN:2658-4646
146. YATES, B.T. National Institutes of eHealth (U.S.) National Institute on Drug Abuse. Measuring and Improving Cost Cost-Effectiveness and Cost-Benefit for Substance Abuse Treatment Programs: A Manual. Bethesda Md. Washington DC: U.S. Dept. of Health and Human Services National Institutes of Health: National Institute on Drug Abuse Division of Clinical and Services Research; 1999.
147. BEASTON-BLAAKMAN, A. et al. Organizational and client determinants of cost in outpatient substance abuse treatment. In: The journal of mental health policy and economics. 2007. Vol. 10, nr. 1, pp. 3-13. ISSN:1091-4358
148. ROTARU, L. et al. Tratatamentul gutei (revista literaturii). În: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2013. Vol. 14, nr. 3, pp. 242-248. ISSN:1857-1719
149. WU, E.Q. et al. Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. In: Journal of managed care pharmacy: JMCP. 2008. Vol. 14, nr. 2, pp. 164-175. DOI 10.18553/JMCP.2008.14.2.164. ISSN:1083-4087
150. ЕЛИСЕЕВА, М.Г. и др. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. В: Клиническая геронтология. 2015. Том 21, № 5-6, с. 9-13. ISSN:1607-2499
151. ЕЛИСЕЕВА, М.Е. Подагра у пожилых пациентов. Коморбидность и клинико-экономический анализ. Москва: Федеральное Государственное Автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2017.
152. HULSHOF, C.T.J. et al. The prevalence of occupational exposure to ergonomic risk factors: A systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. In: Environment international. 2021. Vol. 146, p. 106157. DOI 10.1016/j.envint.2020.106157. ISSN:1873-6750
153. ВОРОБЬЕВ, П.А., ЦУРКО, В.В., ЕЛИСЕЕВА, М.Е. Особенности лечения подагры в пожилом возрасте (методические рекомендации. Часть 2). В: Клиническая геронтология. 2016. Том 22, № 5-6, с. 3-9. ISSN: 2658-4646
154. DOMINO, M. et al. Service costs for women with co-occurring disorders and trauma. In: Journal of substance abuse treatment. 2005. Vol. 28, nr. 2, pp. 135-143. DOI 10.1016/J.JSAT.2004.08.011. ISSN:0740-5472

155. CARTWRIGHT, W.S. A critical review of accounting and economic methods for estimating the costs of addiction treatment. In: Journal of substance abuse treatment. 2008. Vol. 34, nr. 3, pp. 302-310. DOI 10.1016/J.JSAT.2007.04.011. ISSN:0740-5472
156. ROTARU, L. Metabolic syndrome in patients with gout. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2023. Vol. 10, nr. 1, pp. 22-27. ISSN:2345-1467
157. ДЕНИСОВ, И.С., ЕЛИСЕЕВ, М.С., БАРСКОВА, В.Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. В: Научно-практическая ревматология. 2014. Том 51, № 6, с. 703-710. DOI 10.14412/1995-4484-2013-703-10. ISSN:1995-4492
158. НАСОНОВА, В.А., ЕЛИСЕЕВ, М.С., БАРСКОВА, В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. В: Современная ревматология. 2007. Том 1, № 1, с. 31-36. DOI 10.14412/1996-7012-2007-436. ISSN:2310-158X
159. CICERO, A.F.G. et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. In: Scientific reports. 2018. Vol. 8, nr. 1, pp. 257-263. DOI 10.1038/S41598-018-29955-W. ISSN:2045-2322
160. DENISOV, I.S., ELISEEV, M.S., BARSKOVA, V.G. Gout outcomes. A review of literature. Part 1. Gout: epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. In: Rheumatology Science and Practice. 2013. Vol. 51, nr. 5, p. 569. DOI 10.14412/1995-4484-2013-1550. ISSN:1995-4484
161. GARCÍA-NIETO, V.M. et al. Gout associated with reduced renal excretion of uric acid. Renal tubular disorder that nephrologists do not treat. In: Nefrologia. 2022. Vol. 42, nr. 3, pp. 273-279. DOI 10.1016/j.nefro.2022.05.007. ISSN:2013-2514
162. COPUR, S., DEMIRAY, A., KANBAY, M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? In: European journal of internal medicine. 2022. Vol. 103, pp. 4-12. DOI 10.1016/j.ejim.2022.04.022. ISSN:1879-0828
163. DRUMMOND, M.F. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015, pp. 464. ISBN:978-0-19-966588-4
164. GWINNUTT, J.M. et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. In: Annals of the Rheumatic Diseases. 2022. P. annrheumdis-2021-222020. DOI 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-222020. ISSN:0003-4967

165. RICHETTE, P. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. In: *Annals of the rheumatic diseases*. 2020. Vol. 79, nr. 1, pp. 31-38. DOI 10.1136/annrheumdis-2019-215315. ISSN:1468-2060
166. BANERJEE, M., PAL, R., MUKHOPADHYAY, S. Can SGLT2 inhibitors prevent incident gout? A systematic review and meta-analysis. In: *Acta diabetologica*. 2022. Vol. 59, nr. 6, pp. 783-791. DOI 10.1007/s00592-022-01866-3. ISSN:1432-5233
167. ПОТАРУ, Л. и др. Сравнительное исследование качества жизни у мужчин и женщин с подагрой. В: *Всероссийский конгресс с международным участием „Дни Ревматологии в Санкт-Петербурге”*. 2019. сс. 221-222.
168. YANG, B.-Y. et al. A novel mutation in gene of PRPS1 in a young Chinese woman with X-linked gout: a case report and review of the literature. In: *Clinical rheumatology*. 2020. Vol. 39, nr. 3, pp. 949-956. DOI 10.1007/s10067-019-04801-0. ISSN:1434-9949
169. SAUTNER, J. et al. 2022 update of the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation nutrition and lifestyle recommendations for patients with gout and hyperuricemia. In: *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2022. Vol. 134, nr. 13-14, pp. 546-554. DOI 10.1007/S00508-022-02054-7/FIGURES/1. ISSN:1613-7671
170. FERGUSON, L.D., SATTAR, N., MCINNES, I.B. Managing Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatic Disease. In: *The Medical clinics of North America*. 2021. Vol. 105, nr. 2, pp. 247-262. DOI 10.1016/j.mcna.2020.09.010. ISSN:1557-9859
171. BRAGA, T.T., FORESTO-NETO, O., CAMARA, N.O.S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. In: *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2020. Vol. 29, nr. 4, pp. 423-431. DOI 10.1097/MNH.0000000000000619. ISSN:1473-6543
172. WAHEED, Y., YANG, F., SUN, D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. In: *The Korean journal of internal medicine*. 2021. Vol. 36, nr. 6, pp. 1281-1293. DOI 10.3904/kjim.2020.340. ISSN:2005-6648
173. WANG, S. et al. Research progress of risk factors and early diagnostic biomarkers of gout-induced renal injury. In: *Frontiers in immunology*. 2022. Vol. 13, p. 908517. DOI 10.3389/fimmu.2022.908517. ISSN:1664-3224
174. AGNOLETTI, D., CICERO, A.F.G., BORGHI, C. The Impact of Uric Acid and Hyperuricemia on Cardiovascular and Renal Systems. In: *Cardiology clinics*. 2021. Vol. 39, nr. 3, pp. 365-376. DOI 10.1016/j.ccl.2021.04.009. ISSN:1558-2264

175. DE BECKER, B. et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. In: *Journal of hypertension*. 2019. Vol. 37, nr. 5, pp. 878-883. DOI 10.1097/HJH.0000000000001980. ISSN:1473-5598
176. ROTARU, L., GROPPA, L., SARBU, O. Osteoarthritis in gout. In: *European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO-IOF)*. Rome, 2012. p. S179. ISSN:0937-941X
177. JOKIC, A. et al. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part II - Synovial fluid. In: *Biochemia medica*. 2020. Vol. 30, nr. 3, p. 30501. DOI 10.11613/BM.2020.030501. ISSN:1846-7482
178. LYNÆS, C. et al. Physicians' vs patients' global assessments of disease activity in rheumatology and musculoskeletal trials: A meta-research project with focus on reasons for discrepancies. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2022. Vol. 56, p. 152074. DOI 10.1016/j.semarthrit.2022.152074. ISSN:1532-866X
179. ZHU, J. et al. Association between hyperuricemia, gout, urate lowering therapy, and osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. In: *Medicine*. 2020. Vol. 99, nr. 33, p. e21610. DOI 10.1097/MD.00000000000021610. ISSN:1536-5964
180. KANG, E.H., KIM, S.C. Cardiovascular Safety of Urate Lowering Therapies. In: *Current rheumatology reports*. 2019. Vol. 21, nr. 9, p. 48. DOI 10.1007/s11926-019-0843-8. ISSN:1534-6307
181. ALBERT, D. et al. Vascular Consequences of Hyperuricemia and Hypouricemia. In: *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2019. Vol. 45, nr. 3, pp. 453-464. DOI 10.1016/j.rdc.2019.04.005. ISSN:1558-3163
182. PURNAMASARI, I., SUHARYONO, S., WIBOWO, S.A. A Systematic Review of Complementary Therapy for Treating Osteoarthritis. In: *Jurnal Ners*. 2020. Vol. 15, nr. 1Sp, pp. 824-829. DOI 10.20473/jn.v15i1sp.19025. ISSN:1858-3598
183. MCMULLAN, C.J. et al. Effect of Uric Acid Lowering on Renin-Angiotensin-System Activation and Ambulatory BP: A Randomized Controlled Trial. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2017. Vol. 12, nr. 5, pp. 807-816. DOI 10.2215/CJN.10771016. ISSN:1555-905X
184. CORONADO, G. et al. Health Disparities of Cardiometabolic Disorders Among Filipino Americans: Implications for Health Equity and Community-Based Genetic Research. In: *Journal of racial and ethnic health disparities*. 2022. Vol. 9, nr. 6, pp. 2560-2567. DOI 10.1007/s40615-021-01190-6. ISSN:2196-8837

185. MEI, Y. et al. Excess Uric Acid Induces Gouty Nephropathy Through Crystal Formation: A Review of Recent Insights. In: *Frontiers in endocrinology*. 2022. Vol. 13, p. 911968. DOI 10.3389/fendo.2022.911968. ISSN:1664-2392
186. GOLDBERG, A. et al. Mini Review: Reappraisal of Uric Acid in Chronic Kidney Disease. In: *American journal of nephrology*. 2021. Vol. 52, nr. 10-11, pp. 837-844. DOI 10.1159/000519491. ISSN:1421-9670
187. FILIPPUCCI, E., REGINATO, A.M., THIELE, R.G. Imaging of crystalline arthropathy in 2020. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 2020. Vol. 34, nr. 6, p. 101595. DOI 10.1016/j.berh.2020.101595. ISSN:1532-1770
188. STACK, J., MCCARTHY, G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease - Treatment options. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 2021. Vol. 35, nr. 4, p. 101720. DOI 10.1016/j.berh.2021.101720. ISSN:1532-1770
189. PARPERIS, K. et al. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2021. Vol. 51, nr. 1, pp. 84-94. DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.10.005. ISSN:1532-866X
190. SUPPIAH, R., DISSANAYAKE, A., DALBETH, N. High prevalence of gout in patients with Type 2 diabetes: male sex, renal impairment, and diuretic use are major risk factors. In: *The New Zealand medical journal*. 2008. Vol. 121, nr. 1283, pp. 43-50. ISSN:1175-8716
191. CHOI, H.K. et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 11 2012. Vol. 344, nr. 7843, p. d8190. DOI 10.1136/bmj.d8190. ISSN:1756-1833
192. CHOI, H.K., MCCORMICK, N., YOKOSE, C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. In: *Nature Reviews Rheumatology*. 2022. Vol. 18, nr. 2, pp. 97-111. DOI 10.1038/S41584-021-00725-9. ISSN:17594804
193. CICERO, A.F.G. et al. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2021. Vol. 57, nr. 1, pp. 78-79. DOI 10.3390/medicina57010058. ISSN:1648-9144
194. KRASNORYADTSEVA, A., DALBETH, N., PETRIE, K. Does seeing personal medical images change beliefs about illness and treatment in people with gout? A randomised controlled trial. In: *Psychology & health*. 2020. Vol. 35, nr. 1, pp. 107-123. DOI 10.1080/08870446.2019.1626396. ISSN:1476-8321
195. ZHANG, J. et al. Impact of fenofibrate therapy on serum uric acid concentrations: a review and meta-analysis. In: *Endocrine journal*. 2021. Vol. 68, nr. 7, pp. 829-837. DOI 10.1507/endocrj.EJ20-0808. ISSN:1348-4540

196. ПОТАРУ, Л. и др. Метаболический синдром у больных подагрой. В: Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2016. № (дополн), с. 320-323. ISSN:2219-6587
197. ZENG, L. et al. Efficacy and Safety of Pharmacologic Interventions in Patients Experiencing a Gout Flare: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: Arthritis care & research. 2021. Vol. 73, nr. 5, pp. 755-764. DOI 10.1002/acr.24402. ISSN:2151-4658
198. DEFTEREOS, S.G. et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. In: Circulation. 2022. Vol. 145, nr. 1, pp. 61-78. DOI 10.1161/CIRCULATION.AHA.121.056171. ISSN:15244539
199. ROBINSON, P.C. et al. Consensus Statement Regarding the Efficacy and Safety of Long-Term Low-Dose Colchicine in Gout and Cardiovascular Disease. In: American Journal of Medicine. 2022. Vol. 135, nr. 1, pp. 32-38. DOI 10.1016/J.AMJMED.2021.07.025. ISSN:1555-7162
200. BLAKE, K.E.G., SAAG, J.L., SAAG, K.G. What's new on the front-line of gout pharmacotherapy? In: Expert opinion on pharmacotherapy. 2022. Vol. 23, nr. 4, pp. 453-464. DOI 10.1080/14656566.2021.2020249. ISSN:1744-7666
201. CHIABURU, L. Particularități clinico-diagnostice ale artritei acute gutoase. În: Congresul II de medicină internă cu participare internațională, 24-26 octombrie. Chișinău, 2007. p.121-122. ISBN: 978-9975-78-553-2
202. SCHLESINGER, N., BRUNETTI, L. Beyond urate lowering: Analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol. In: Seminars in arthritis and rheumatism. 2020. Vol. 50, nr. 3, pp. 444-450. DOI 10.1016/j.semarthrit.2019.11.009. ISSN:1532-866X
203. DESIDERI, G. et al. Effects of intensive urate lowering therapy with febuxostat in comparison with allopurinol on pulse wave velocity in patients with gout and increased cardiovascular risk: the FORWARD study. In: European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. 2022. Vol. 8, nr. 3, pp. 236-242. DOI 10.1093/ehjcvp/pvaa144. ISSN:2055-6845
204. SUISSA, S., SUISSA, K., HUDSON, M. Effectiveness of Allopurinol in Reducing Mortality: Time-Related Biases in Observational Studies. In: Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). 2021. Vol. 73, nr. 9, pp. 1749-1757. DOI 10.1002/art.41710. ISSN:2326-5205
205. SATPANICH, P., PONGSITTISAK, W., MANAVATHONGCHAI, S. Early versus Late Allopurinol Initiation in Acute Gout Flare (ELAG): a randomized controlled trial. In:

- Clinical rheumatology. 2022. Vol. 41, nr. 1, pp. 213-221. DOI 10.1007/s10067-021-05872-8. ISSN:1434-9949
206. BARDIN, T., RICHELTE, P. The role of febuxostat in gout. In: Current opinion in rheumatology. 2019. Vol. 31, nr. 2, pp. 152-158. DOI 10.1097/BOR.0000000000000573. ISSN:1531-6963
207. DALBETH, N. et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. In: Annals of the rheumatic diseases. 2010. Vol. 69, nr. 9, pp. 1677-1682. DOI 10.1136/ard.2009.124230. ISSN:1468-2060
208. SAITO, Y. et al. Impact of febuxostat on visit-to-visit blood pressure variability: insights from the randomised PRIZE Study. In: RMD open. 2022. Vol. 8, nr. 2, pp. 278-280. DOI 10.1136/rmdopen-2022-002505. ISSN:2056-5933
209. KOJIMA, S. et al. Optimal uric acid levels by febuxostat treatment and cerebral, cardiorenovascular risks: post hoc analysis of a randomized controlled trial. In: Rheumatology (Oxford, England). 2022. Vol. 61, nr. 6, pp. 2346-2359. DOI 10.1093/rheumatology/keab739. ISSN:1462-0332
210. CHEWCHARAT, A. et al. Efficacy and safety of febuxostat for treatment of asymptomatic hyperuricemia among kidney transplant patients: A meta-analysis of observational studies. In: Clinical transplantation. 2020. Vol. 34, nr. 4, p. e13820. DOI 10.1111/ctr.13820. ISSN:1399-0012
211. HU, A.M., BROWN, J.N. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review. In: Clinical rheumatology. 2020. Vol. 39, nr. 11, pp. 3287-3294. DOI 10.1007/s10067-020-05079-3. ISSN:1434-9949
212. WIECZOREK, M. et al. Smoking, alcohol consumption and disease-specific outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. In: RMD open. 2022. Vol. 8, nr. 1, pp. 759-763. DOI 10.1136/rmdopen-2021-002170. ISSN:2056-5933
213. NIERADKO-IWANICKA, B. The role of alcohol consumption in pathogenesis of gout. In: Critical reviews in food science and nutrition. 2022. Vol. 62, nr. 25, pp. 7129-7137. DOI 10.1080/10408398.2021.1911928. ISSN:1549-7852
214. LIU, K. et al. Modifiable risk factors and incidence of gout: Estimation of population attributable fraction in the US. In: Seminars in arthritis and rheumatism. 2022. Vol. 55, p. 152040. DOI 10.1016/j.semarthrit.2022.152040. ISSN:1532-866X



215. DESEATNICOVA, E. Particularitățile gutei în dependență de debut articular. În: Congresul II de medicină internă cu participare internațională, 24-26 octombrie. Chișinău, 2007. p. 128-131. ISBN: 978-9975-78-553-2
216. CHOI, H.K. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. In: The New England journal of medicine. 2004. Vol. 350, nr. 11, pp. 1093-1103. DOI 10.1056/NEJMOA035700. ISSN:1533-4406
217. ZOU, F., ZHAO, X., WANG, F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. In: Journal of food biochemistry. 2021. Vol. 45, nr. 10, p. e13911. DOI 10.1111/jfbc.13911. ISSN:1745-4514
218. ZHANG, Y. et al. Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management. In: Nutrients. 2022. Vol. 14, nr. 17, pp. 719-724. DOI 10.3390/nu14173525. ISSN:2072-6643
219. CHOI, H.K., CURHAN, G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. In: Current opinion in rheumatology. 2005. Vol. 17, nr. 3, pp. 341-345. ISSN:1040-8711
220. YU, Y. et al. Recommendations in clinical practice guidelines on gout: systematic review and consistency analysis. In: Clinical and experimental rheumatology. 2020. Vol. 38, nr. 5, pp. 964-972. ISSN:0392-856X
221. ROTARU, L. et al. Determinarea vitaminei D la pacienții cu gută. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2017. Vol. 3, nr. 73, pp. 188-189. ISSN: 1729-8687
222. ROTARU, L. et al. Evolution of osteoporosis in patients with gout associated nephrolithiasis. In: WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018. p. S211. ISBN:0937-941X
223. GUILLÉN, A.G. et al. Gender and Ethnic Inequities in Gout Burden and Management. In: Rheumatic diseases clinics of North America. 2020. Vol. 46, nr. 4, pp. 693-703. DOI 10.1016/j.rdc.2020.07.008. ISSN:1558-3163
224. ELISEEV, M.S. et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study. In: Terapevticheski Arkhiv. 2017. Vol. 89, nr. 5, pp. 10-16. DOI 10.17116/TERARKH201789510-19. ISSN:0040-3660
225. CHAUDHRY, S., JIN, L., MELTZER, D. Use of a self-report-generated Charlson Comorbidity Index for predicting mortality. In: Med Care. 2005. Vol. 43, nr.6, pp. 607-615. DOI 10.1097/01.mlr.0000163658.65008.ec. ISSN: 1590-8856
226. ROTARU, L., GROPPA, L. Utilizarea coeficientului de marginalitate în calcularea costurilor de tratare a unui pacient cu gută: Certificat de inovator nr. 5944, Act de implementare nr. 67 din 08.09.2022

227. ROTARU, L., GROPPA, L. Calculul costurilor medii ale tratamentului pacienților cu gută: Certificat de inovator nr. 5945, Act de implementare nr. 68 din 08.09.2022
228. ROTARU, L., GROPPA, L. Epidemiologia factorilor de risc (Hipertensiunea arterială) pentru gută în funcție de vârstă: Certificat de inovator nr. 5946, Act de implementare nr. 69 din 08.09.2022
229. ROTARU, L., GROPPA, L. Aprecierea patologiei comorbide la pacienții cu gută în funcție de vârstă: Certificat de inovator nr. 5947, Act de implementare nr. 70 din 08.09.2022
230. ROTARU, L., GROPPA, L. Estimarea particularităților clinice ale gutei la vârstnici: Certificat de inovator nr. 5948, Act de implementare nr. 71 din 08.09.2022
231. Hipertensiunea arterială la adult: Protocol clinic național PCN-1. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2020, p. 73
232. Insuficiența renală cronică la adulți: protocol clinic național PCN-21. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2017, p. 103
233. Diabetul zaharat necomplicat: Protocol clinic național PCN-33. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2019, p. 101
234. Angina pectorală stabile: Protocol clinic național PCN-74. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2017, p. 57
235. Insuficiența cardiacă cronică la adult: Protocol clinic național PCN-82. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2017, p. 72
236. Osteoartroza: Protocol clinic național PCN-86. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2018, p. 43
237. Urolitiaza la adult: Protocol clinic național PCN-88. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2020, p. 48
238. Pielonefrita cronică la adult: Protocol clinic național PCN-89. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2017, p. 48
239. Artrita psoriazică la adult: Protocol clinic național PCN-295. Chișinău: Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, 2018, p. 34
240. ROTARU, Larisa, GROPPA, Liliana, CEBAN, Emil, RUSSU, Eugen, PASCAL, Rodica, SASU, Dorian, CORNEA, Cornelia. Gout and renal dysfunction. In: Archives of the Balkan Medical Union. 2023. Vol. 58, nr. 4, pp. 382-387. DOI:10.31688. ISSN Print: ISSN 1584-9244 ISSN-L 1584-9244 Online: ISSN 2558-815X.

## ANEXE

**Anexa 1. Prevalența gutei în diferite țări ale lumii [Edward Roddy]**

Țară	Autor	An	Sursa de date	Definiția gutei	Estimarea prevalenței
Statele Unite ale Americii	Wallace și coaut.	1990	Baza de date privind reclamațiile medicale	Cerere pentru gută sau THU într-un an	2.9/100.000
		1999			5.2/100.000
	Lawrence și coaut.	1969	National Health Interviu Sondaje	Prevalența auto-raportată pe o perioadă de un an	4.8/100.000
		1976			7.8/100.000
		1980			8.3/100.000
		1983–1985			9.9/100.000
		1988			8.5/100.000
		1992			8.4/100.000
	Juraschek și coaut.	1988–1994	NHANES-III	Auto-raportate pe durata de viață medic-diagnostic	26.4/100.000
		2007–2010	NHANES 2007–2010	Auto-raportate pe durata de viață medic-diagnostic	37.6/100.000
Regatul Unit	Currie	1975	GP records	Diagnosticul medicului de familie (prevalența pe parcursul vieții)	2.6/100.000
	Steven	1987	GP records (Scoția)	Diagnosticul medicului de familie (prevalența pe parcursul vieții)	3.4/100.000
	Harris și coaut.	1993	GP records (Anglia)	Diagnosticul medicului de familie (prevalența pe parcursul vieții)	9.5/100.000
	Mikuls și coaut.	1999	Baza de date de cercetare a practicilor generale	Diagnosticul medicului de familie (prevalența consultării de un an)	13.9/100.000
	Annemans și coaut.	2000–2005	IMS Analizor de boală	Diagnosticul medicului de familie (prevalența consultației de 5.5 ani)	14.0/100.000
	Elliott și coaut.	2001	RCGP săptămânal returnează serviciu	Diagnosticul medicului de familie (prevalența consultării de un an)	4.3/100.000
		2002			4.2/100.000
		2003			4.9/100.000
		2004			4.7/100.000

		2005			4.8/100.000
		2006			4.9/100.000
		2007			4.7/100.000
<b>Noua Zeelandă</b>	Lennane și coaut.	1958	Eșantion de comunitate aleatorie	Interviu personal și examinare (prevalența pe parcursul vieții)	European 3/100.000 Maori 27/100.000
	Prior and Rose	1966	Eșantion de comunitate aleatorie	Interviu personal și examinare (prevalența pe parcursul vieții)	European 9/100.000 Maori 60/100.000
	Klemp și coaut.	1992	Random community sample	Personal interview and examination, ARA criteria (lifetime prevalence)	European 29/100.000 Maori 64/100.000
	Winnard și coaut.	2009	Aotearoa Noua Zeelandă Health	Fișele de externare din spitale (1988-2009) sau	European 32/100.000
			Tracker (ANZHT)	bază de prescripție medicală pentru Alopurinol/Colchicină (2001-2009)	Maori 61/100.000 Pacific 71/100.000
<b>China</b>	Nan și coaut.	2002	Eșantion de comunitate aleatorie	Interviu și chestionar, auto-raportare, confirmate în fișa medicală	3.6/100.000
	Miao și coaut.	2004	Eșantion de comunitate aleatorie	Interviu, chestionar și examinare, criterii ARA	5.3/100.000

*Notă: HPFS – Studiu de monitorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății.*

## Anexa 2. Studii epidemiologice ale factorilor provocatori pentru gută [Edward Roddy]

Studiu	Design	Populație	Eșantion total	Interva- lul de vârstă (ani)	% bărbați	Durata monitori- zării	Metoda de constatare a gutei și numărul de gută incidentă	Factorii de risc studiați	Ajustare pentru
<b>Framingham Heart Studiu</b>	Cohortă	Framingham, Massachusetts	4.427	29–62	44%	28 de ani	Diagnosticul clinic; 200 la bărbați, 104 femei	Hiperuricemie, vârstă, nivel de educație, IMC, consumul de alcool, diuretice, HTA, glucoză, colesterol	Vârstă, nivel de educație, IMC, consumul de alcool, HTA, diuretice, nivelul glicemiei, nivelul colesterol, menopauza
<b>Sănătate Profioniști Studiu de follow-up</b>	Cohortă	Profioniștii din domeniul sănătății de sex masculin	51.529	40–75	100%	12 ani	Criteriile ARA; 730	Purine dietetice, produse lactate, băuturi cofeinizate, băuturi răcoritoare, fructoză, vitamina C, băuturi alcoolice, IMC, HTA, diuretice, BCR	Vârsta, aportul de energie, IMC, utilizarea diuretică, HTA, insuficiență renală, factori alimentari
<b>Studiul privind sănătatea asistenților medicali</b>	Cohortă	Asistente medicale de sex feminin	89.433	30–55	0%	26 de ani	Criteriile ARA; 896	Băuturi cofeinizate, băuturi răcoritoare, fructoză	Vârsta, aport de energie, IMC, menopauză, utilizarea hormonului postmenopauză, diuretice, HTA, factori alimentari
<b>Riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC)</b>	Cohortă	Studiu bazat pe populație în 4 comunități din SUA	10.872	45–64	43%	9 ani	Diagnosticul medicului auto- raportat; 274	Sex, rasă, IMC, HTA, consumul de alcool, RFG	Vârsta, sex, rasă, IMC, diabet, HTA, diuretice, menopauză, consumul de carne, consumul de alcool, RFG
<b>Rețeaua de îmbunătățire a sănătății (THIN)</b>	Caz- control	Practica generală a Regatului Unit	1775.505	20–89	73%	5.2 ani	Diagnosticul medicului de familie; 24.768 cazuri	Consumul de alcool, IMC, HTA, diuretice, anti- hipertensivi, BCR	Vârsta, sex, an calendaristic, consumul de alcool, IMC, cardiopatie ischemică, HTA, hiperlipidemie, diabet, insuficiență renală cronică, diuretice, anti-hipertensivi

Notă: ARA – Asociația Americană de Reumatism; BCR – boală cronică renală; IMC – indice de masă corporală; HTA – hipertensiune arterială; eGFR – rata estimată de filtrare glomerulară; Medic de familie – medic generalist; Regatul Unit; ULT – terapia de scădere a uraților; SUA – Statele Unite ale Americii.

### Anexa 3. Factorii alimentari și riscul de gută prin incidentă [Edward Roddy]

Factorul dietetic	Studiu	Grupul de expunere	Grup referent	Estimarea riscului multivariat (ÎI 95%)
Carne totală	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 1.41 (ÎI 1.07%-1.86%)
Fructe de mare	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 1.51 (ÎI 1.17%-1.95%)
Legume bogate în purină	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 0.96 (ÎI 0.79%-1.19%)
Produse lactate	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 0.56 (ÎI 0.42%-0.74%)
Lactate cu conținut scăzut de grăsimi	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 0.58 (ÎI 0.45%-0.76%)
Lactate bogate în grăsimi	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 1.00 (ÎI 0.77%-1.29%)
Cafea	HPFS	≥6 cești/zi	Niciunul	RȘ 0.41 (ÎI 0.19%-0.88%)
	Nurses' Health Study	≥4 cești/zi	Niciunul	RȘ 0.43 (ÎI 0.30%-0.61%)
Cafea decofeinizată	HPFS	≥4 cești/zi	Niciunul	RȘ 0.73 (ÎI 0.46%-1.17%)
	Nurses' Health Study	>1 căni/zi	Niciunul	RȘ 0.77 (ÎI 0.63%-0.95%)
Ceai	HPFS	≥4 cești/zi	Niciunul	RȘ 0.82 (ÎI 0.38%-1.75%)
	Nurses' Health Study	≥4 cești/zi	Niciunul	RȘ 1.55 (ÎI 0.98%-2.47%)
Cofeina totala	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 0.83 (ÎI 0.64%-1.08%)
	Nurses' Health Study	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 0.52 (ÎI 0.41%-0.68%)
Băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr	HPFS	≥2 porții/zi	<1 porție/luna	RȘ 1.85 (ÎI 1.08%-3.16%)
	Nurses' Health Study	≥2 porții/zi	<1 porție/luna	RȘ 2.39 (ÎI 1.34%-4.26%)
Dieta băuturilor răcoritoare	HPFS	≥2 porții/zi	<1 porție/luna	RȘ 1.12 (ÎI 0.82%-1.52%)
	Nurses' Health Study	≥2 porții/zi	<1 porție/luna	RȘ 1.18 (ÎI 0.87%-1.58%)
Fructoză liberă	HPFS	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 2.02 (ÎI 1.49%-2.75%)
	Nurses' Health Study	Chintila cea mai înaltă	Chintila cea mai mică	RȘ 1.62 (ÎI 1.20%-2.19%)
Acid ascorbic	HPFS	>1500 mg/zi	<250 mg/zi	RȘ 0.55 (ÎI 0.38%-0.80%)
Alcool	ARIC	Consumul de alcool "ridicat"	Nedefinit	RȘ 2.00 (ÎI 1.42%-2.82%)
	THIN	>42 unități/săptămână	Niciunul	RȘ 3.00 (ÎI 2.66%-3.38%)
	HPFS	>50 g/zi	Niciunul	RȘ 2.53 (ÎI 1.73%-3.70%)
	Framingham Heart (bărbați)	>7 unități/săptămână	0-1unități/săptămână	RȘ 2.21 (ÎI 1.56%-3.14%)
	Framingham Heart (Femei)	>7 unități/săptămână	0-1unități/săptămână	RȘ 3.10 (ÎI 1.69%-5.68%)
Bere	HPFS	>2 porții/zi	<1 porție/luna	RȘ 2.51 (ÎI 1.77%-3.55%)
Vin	HPFS	>2 porții/zi	<1 porție/lună	RȘ 1.05 (ÎI 0.64%-1.72%)

Notă: ARIC – Riscul de ateroscleroză în comunități; HPFS – Studiu de monitorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății; RȘ – raportul șanselor; ÎI – interval de încredere; THIN – Rețeaua de îmbunătățire a sănătății.

#### Anexa 4. Comorbidități și riscul de incidență a gutei [Edward Roddy]

Factorul provocator	Studiu	Grupul de expunere	Grup referent	Estimarea riscului multivariat (ÎÎ 95%)
<b>Indicii Mase Corporale</b>	THIN	IMC 25–29 kg/m <sup>2</sup>	IMC 20–24 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 1.62 (ÎÎ 95%, 1.55%-1.70%)
	THIN	IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	IMC 20–24 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.34 (ÎÎ 95%, 2.22%-2.47%)
	HPFS	IMC 25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC 21–22.9 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 1.95 (ÎÎ 95%, 1.44%-2.65%)
	HPFS	IMC 30–34.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC 21–22.9 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.33 (ÎÎ 95%, 1.62%-3.36%)
	HPFS	IMC ≥35 kg/m <sup>2</sup>	IMC 21–22.9 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.97 (ÎÎ 95%, 1.73%-5.10%)
	ARIC (femei)	IMC 30–34.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.76 (ÎÎ 95%, 1.40%-5.44%)
	ARIC (femei)	IMC ≥35 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 3.90 (ÎÎ 95%, 1.95%-7.82%)
	Framingham Heart (bărbați)	IMC 25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 1.76 (ÎÎ 95%, 1.22%-2.54%)
	Framingham Heart (bărbați)	IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.90 (ÎÎ 95%, 1.89%-4.44%)
	Framingham Heart (femei)	IMC 25–29.9 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 1.44 (ÎÎ 95%, 0.88%-2.37%)
	Framingham Heart (femei)	IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup>	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	RȘ 2.74 (ÎÎ 95%, 1.65%-4.58%)
<b>Hipertensiune arterială</b>	THIN	Hipertensiune arterială	Fără hipertensiune arterială	RȘ 1.18 (ÎÎ 95%, 1.13%-1.23%)
	HPFS	Hipertensiune arterială	Fără hipertensiune arterială	RȘ 2.31 (ÎÎ 95%, 1.96%-2.72%)
	ARIC	Hipertensiune arterială	Fără hipertensiune arterială	RȘ 2.00 (ÎÎ 95%, 1.52%-2.61%)
	Framingham Heart (bărbați)	Hipertensiune arterială	Fără hipertensiune arterială	RȘ 1.59 (ÎÎ 95%, 1.12%-2.24%)
	Framingham Heart (femei)	Hipertensiune arterială	Fără hipertensiune arterială	RȘ 1.82 (ÎÎ 95%, 1.06%-3.14%)
<b>Diabet zaharat</b>	THIN (bărbați)	Diabet zaharat	Fără diabet zaharat	RȘ 0.59 (ÎÎ 95%, 0.55%-0.64%)
	THIN (femei)	Diabet zaharat	Fără diabet zaharat	RȘ 0.90 (ÎÎ 95%, 0.80%-1.00%)
	THIN	Diabetul zaharat de tip 1	Fără diabet zaharat	RȘ 0.33 (ÎÎ 95%, 0.24%-0.46%)
	THIN	Diabet zaharat de tip 2	Fără diabet zaharat	RȘ 0.69 (ÎÎ 95%, 0.64%-0.73%)
<b>Boala cronică renală</b>	THIN	Boala cronică renală	Fără boala cronică renală	RȘ 2.48 (ÎÎ 95%, 2.19%-2.81%)
	HPFS	Boala cronică renală	Fără boala cronică renală	RȘ 3.61 (ÎÎ 95%, 1.60%-8.14%)

Notă: ARIC – Riscul de ateroscleroză în comunități; HPFS – Studiu de monitorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății; HR – raportul pericolelor; OR – raportul de cote; RR – risc relativ; THIN – Rețeaua de îmbunătățire a sănătății; IMC – indicii mase corporale; ÎÎ – interval de încredere.

### Anexa 5. Criteriile de diagnostic pentru gută după ACR/EULAR 2015

Domeniu/Criteriu	Categorie	Punctaj
<b>CLINIC</b>		
Modelul de implicare a articulației/bursei în timpul episodului (simptomaticelor) vreodată	Afectarea gleznei sau mediotarsiană	3
	Afectarea MTF I	2
Caracteristicile episodului clinic: <ul style="list-style-type: none"> <li>● eritemul asupra articulației afectate (raportat la pacient sau observat de medic);</li> <li>● nu poate suporta atingerea sau presiunea asupra articulației afectate;</li> <li>● dificultate mare la mers sau incapacitate de a folosi articulația afectată</li> </ul>	1 caracteristică clinică	1
	2 caracteristici clinice	2
	3 caracteristici clinice	3
Evoluția episodului acut în timp: <ul style="list-style-type: none"> <li>● prezență (mereu) de <math>\geq 2</math>, indiferent de tratamentul antiinflamator;</li> <li>● timp de durere maximă <math>&lt; 24</math> ore;</li> <li>● rezolvarea simptomelor <math>\leq 14</math> zile;</li> <li>● rezoluție completă (până la nivelul de bază) între episoadele simptomatice.</li> </ul>	1 episod acut tipic	1
	Episoade tipice recurente	2
Tof gutoș	Prezent	4
<b>LABORATOR</b>		
Acid uric seric (trebuie marcată cea mai înaltă valoare indiferent de moment)	6 – 8 mg/dL (0.36 – 0.48 mmol/L)	2
	8 – 10 mg/dL (0.48 – 0.60 mmol/L)	3
	$\geq 10$ mg/dL ( $\geq 0.60$ mmol/L)	4
<b>IMAGISTICĂ</b>		
Depunere de urat	Semnul conturului dublu la USG sau dovadă a depozitelor de urați la DECT (Tomografie Computerizată cu Energie Duală)	4
Afectarea articulară în gută (mâinile și picioarele)	Leziuni gutoase radiografice	4
$\geq 8$ puncte=GUTA	$< 4$ mg/dL ( $< 0.24$ mmol/L)	-4
Scorul maximal=28 puncte	Absența cristalelor monourat de sodiu	-2



**Anexa 6. Distribuirea comorbidităților la grupul de pacienți cu gută în funcție de gradul de severitate**

Nosologie	Gradul de severitate												$\chi^2$ , gl=2, p
	Ușor				Mediu				Sever				
	n	%	Î 95%, limita de jos	Î 95%, limita de sus	n	%	Î 95%, limita de jos	Î 95%, limita de sus	n	%	Î 95%, limita de jos	Î 95%, limita de sus	
<b>Diabet zaharat de tip 2</b>	15	16.1	9.7	24.6	68	19.5	15.6	23.9	7	11.7	5.4	21.5	$\chi^2=2.414$ , p=0.299
<b>Hipertensiune arterială</b>	72	77.4	68.2	85.0	288	82.8	78.5	86.4	52	86.7	76.4	93.5	$\chi^2=2.348$ , p=0.309
<b>Cardiopatie ischemică</b>	65	69.9	60.1	78.5	276	79.3	74.8	83.3	49	81.7	70.5	89.8	$\chi^2=4.352$ , p=0.114
<b>Steatoza hepatică</b>	27	29.0	20.6	38.8	87	25.0	20.7	29.7	15	25.0	15.4	37.0	$\chi^2=0.644$ , p=0.725
<b>Nefropatie tubulo-interstițială cronică</b>	49	52.7	42.6	62.6	219	62.9	57.8	67.9	48	80.0	68.6	88.6	$\chi^2=11.690$ , p=0.003*
<b>Nefrolitiază</b>	29	31.2	22.5	41.1	111	31.9	27.2	36.9	56	93.3	84.9	97.7	$\chi^2=84.157$ , p=0.000*
<b>Dislipidemie</b>	42	45.2	35.3	55.3	138	39.7	34.6	44.9	56	93.3	84.9	97.7	$\chi^2=59.354$ , p=0.000*
<b>Artrită psoriazică</b>	12	12.9	7.3	20.8	32	9.2	6.5	12.6	5	8.3	3.3	17.3	$\chi^2=1.305$ , p=0.521
<b>Spondiloartrită degenerativă</b>	64	68.8	58.9	77.5	279	80.2	75.7	84.1	45	75.0	63.0	84.6	$\chi^2=5.651$ , p=0.059
<b>Osteoartrită</b>	68	73.1	63.5	81.3	284	81.6	77.3	85.4	60	11.9	8.4	23.9	$\chi^2=18.346$ , p=0.000*
<b>Pancreatită cronică</b>	75	80.6	71.7	87.7	277	79.6	75.1	83.6	50	83.3	72.4	91.1	$\chi^2=0.462$ , p=0.794
<b>Obezitate</b>	26	28.0	19.6	37.6	87	25.0	20.7	29.7	13	21.7	12.7	33.3	$\chi^2=0.780$ , p=0.687

Notă: Î – interval de încredere;  $\chi^2$  – coeficient de corespundere; gl – grad de libertate; n – numărul de pacienți (absolut); % - numărul de pacienți în procente.

**Anexa 7. Modelul predictiv pentru nivelul acidului uric din serul sangvin, predictorii potențiali fiind markerilor dismetabolici, cardiovasculari, renali și hepatopancreatici, completați de sexul biologic și vârsta (ultimii doi fiind incluși implicit)**

	Acidul uric în ser	Hipertensiunea arterială	Cardiopatie ischemică	Hemoglobina glicată	Glucosa în ser	Steatoza hepatică	Obezitate	Dislipidemie	Diabet zaharat de tip 2	Ureea în ser	Creatinina în ser	Bilirubina generală	Aspartat aminotransferază	Alanin aminotransferază	Gama-glutamiltanspeptidaza	Proteină generală în ser	Amilaza
<b>Acidul uric în ser</b>	1.000	0.199**	0.136**	0.476**	0.039	-0.012	-0.033	0.105*	-0.091*	0.124**	0.314**	0.694**	-0.045	-0.080	0.129**	-0.110*	0.227**
p		0.000	0.002	0.000	0.379	0.785	0.467	0.018	0.043	0.005	0.000	0.000	0.316	0.072	0.004	0.013	0.000
<b>Î 95%, limita de jos</b>	1.000	0.120	0.049	0.393	-0.051	-0.099	-0,120	0.018	-0.179	0.026	0.228	0.625	-0.132	-0.157	0.044	-0.191	0.138
<b>Î 95%, limita de sus</b>	1.000	0.287	0.224	0.553	0.123	0.082	0.056	0.189	0.002	0.212	0.394	0.756	0.038	-0.004	0.205	-0.026	0.322
<b>Hipertensiunea arterială</b>	0.199**	1.000	0.808**	0.074	0.100*	-0.013	0.125**	0.083	0.054	0.060	0.104*	0.153**	0.013	0.033	0.031	0.049	0.047
p	0.000		0.000	0.097	0.026	0.773	0.005	0.064	0.225	0.184	0.020	0.001	0.772	0.457	0.484	0.279	0.296
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.120	1.000	0.743	-0.024	0.005	-0.099	0.047	-0.005	-0.026	-0.031	0.018	0.075	-0.079	-0.061	-0.052	-0.041	-0.042
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.287	1.000	0.865	0.159	0.181	0.073	0.197	0.167	0.128	0.140	0.182	0.234	0.102	0.124	0.112	0.134	0.128
<b>Cardiopatie ischemică</b>	0.136**	0.808**	1.000	0.027	0.093*	0.039	0.143**	0.089*	0.049	0.127**	0.155**	0.090*	0.050	0.041	0.077	0.016	0.038
p	0.002	0.000		0.550	0.037	0.379	0.001	0.045	0.270	0.004	0.001	0.044	0.266	0.357	0.086	0.715	0.401
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.049	0.743	1.000	-0.062	0.002	-0.044	0.067	0.005	-0.040	0.038	0.067	0.004	-0.041	-0.048	-0.010	-0.072	-0.048
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.224	0.865	1.000	0.116	0.182	0.121	0.208	0.169	0.127	0.212	0.233	0.177	0.137	0.128	0.162	0.100	0.118
<b>Hemoglobină glicată</b>	0.476**	0.074	0.027	1.000	0.530**	0.019	0.046	0.098*	0.378**	0.031	0.099*	0.275**	-0.034	0.037	0.112*	-0.050	0.040
p	0.000	0.097	0.550		0.000	0.669	0.306	0.028	0.000	0.492	0.027	0.000	0.453	0.404	0.012	0.261	0.374

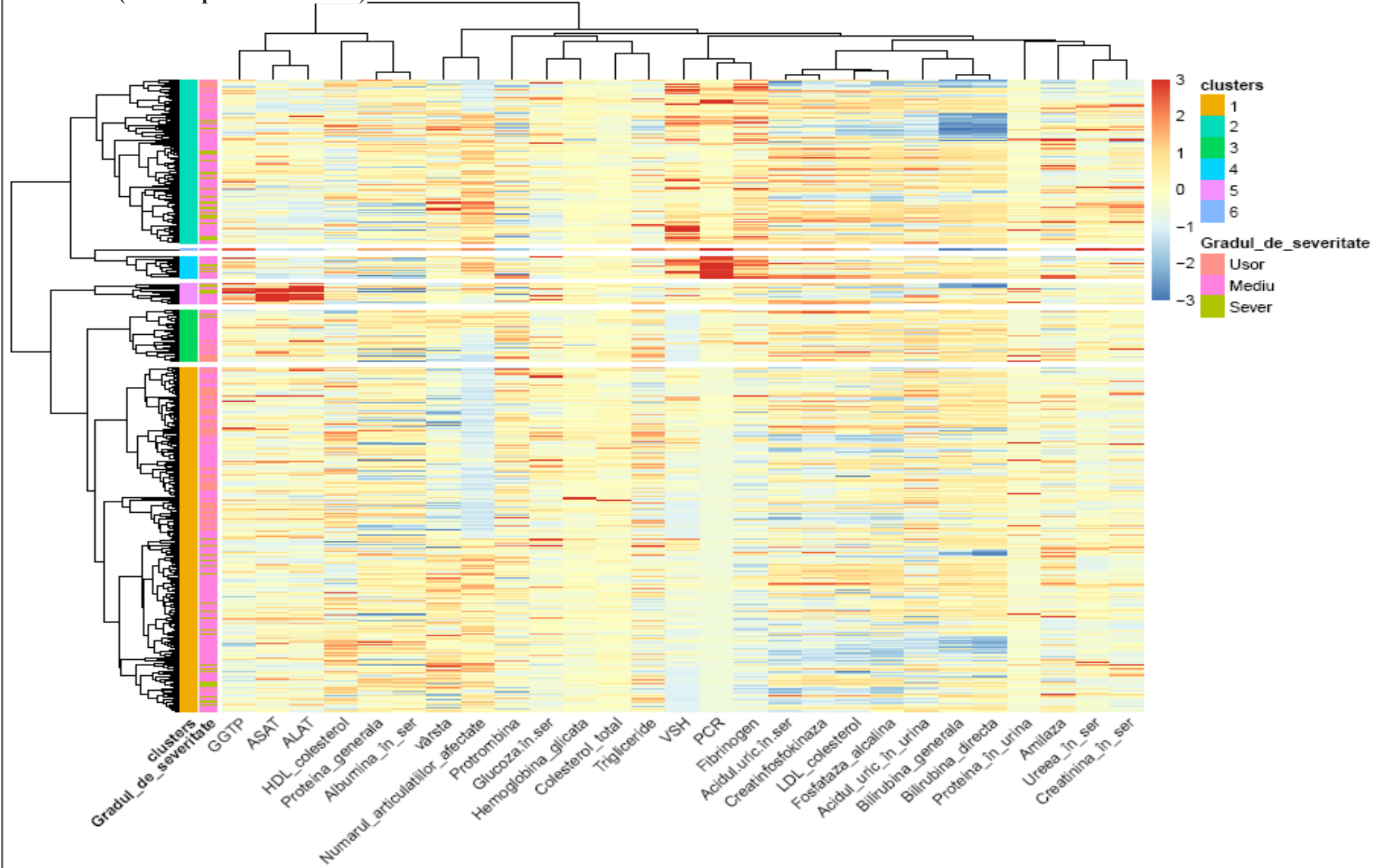
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.393	-0.024	-0.062	1.000	0.449	-0.068	-0.044	0.017	0.286	-0.055	0.011	0.178	-0.117	-0.049	0.030	-0.142	-0.051
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.553	0.159	0.116	1.000	0.600	0.107	0.137	0.189	0.465	0.109	0.187	0.353	0.053	0.131	0.197	0.039	0.129
<b>Glucoza în ser</b>	0.039	0.100*	0.093*	0.530**	1.000	0.096*	0.097*	0.028	0.408**	-0.027	-0.018	-0.015	0.095*	0.222**	0.093*	0.063	-0.051
p	0.379	0.026	0.037	0.000		0.032	0.030	0.538	0.000	0.548	0.689	0.732	0.033	0.000	0.038	0.160	0.254
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.051	0.005	0.002	0.449	1.000	0.007	0.010	-0.058	0.323	-0.117	-0.101	-0.103	0.003	0.135	-0.002	-0.030	-0.140
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.123	0.181	0.182	0.600	1.000	0.179	0.184	0.127	0.493	0.067	0.072	0.068	0.184	0.300	0.188	0.156	0.039
<b>Steatoza hepatică</b>	-0.012	-0.013	0.039	0.019	0.096*	1.000	0.269**	0.121**	0.069	-0.040	-0.121**	-0.116**	0.155**	0.210**	0.111*	0.055	-0.055
p	0.785	0.773	0.379	0.669	0.032		0.000	0.007	0.121	0.370	0.007	0.009	0.001	0.000	0.013	0.216	0.215
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.099	-0.099	-0.044	-0.068	0.007	1.000	0.181	0.034	-0.022	-0.127	-0.205	-0.204	0.073	0.127	0.018	-0.038	-0.140
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.082	0.073	0.121	0.107	0.179	1.000	0.360	0.207	0.165	0.048	-0.028	-0.026	0.230	0.289	0.206	0.152	0.037
<b>Obezitate</b>	-0.033	0.125**	0.143**	0.046	0.097*	0.269**	1.000	0.061	0.100*	-0.005	-0.114*	-0.104*	0.080	0.122**	0.001	0.029	-0.091*
p	0.467	0.005	0.001	0.306	0.030	0.000		0.171	0.025	0.909	0.011	0.020	0.075	0.006	0.975	0.524	0.042
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.120	0.047	0.067	-0.044	0.010	0.181	1.000	-0.026	0.002	-0.090	-0.204	-0.194	-0.002	0.037	-0.092	-0.055	-0.172
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.056	0.197	0.208	0.137	0.184	0.360	1.000	0.149	0.194	0.079	-0.034	-0.013	0.167	0.204	0.091	0.129	-0.005
<b>Dislipidemie</b>	0.105*	0.083	0.089*	0.098*	0.028	0.121**	0.061	1.000	-0.015	0.059	0.003	0.063	0.022	-0.017	0.001	0.045	0.083
p	0.018	0.064	0.045	0.028	0.538	0.007	0.171		0.746	0.188	0.939	0.161	0.626	0.708	0.974	0.315	0.063
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.018	-0.005	0.005	0.017	-0.058	0.034	-0.026	1.000	-0.106	-0.029	-0.088	-0.027	-0.065	-0.100	-0.084	-0.045	0.000
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.189	0.167	0.169	0.189	0.127	0.207	0.149	1.000	0.081	0.147	0.087	0.153	0.109	0.071	0.089	0.130	0.170
<b>Diabet zaharat de tip 2</b>	-0.091*	0.054	0.049	0.378**	0.408**	0.069	0.100*	-0.015	1.000	0.056	-0.069	-0.071	0.058	0.072	-0.007	0.026	-0.072
p	0.043	0.225	0.270	0.000	0.000	0.121	0.025	0.746		0.213	0.125	0.111	0.196	0.105	0.882	0.556	0.107
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.179	-0.026	-0.040	0.286	0.323	-0.022	0.002	-0.106	1.000	-0.037	-0.157	-0.156	-0.036	-0.010	-0.091	-0.070	-0.160

<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.002	0.128	0.127	0.465	0.493	0.165	0.194	0.081	1.000	0.145	0.022	0.015	0.148	0.157	0.081	0.113	0.025
<b>Ureea în ser</b>	0.124**	0.060	0.127**	0.031	-0.027	-0.040	-0.005	0.059	0.056	1.000	0.533**	0.096*	-0.136**	-0.125**	0.002	-0.171**	0.214**
p	0.005	0.184	0.004	0.492	0.548	0.370	0.909	0.188	0.213		0.000	0.032	0.002	0.005	0.956	0.000	0.000
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.026	-0.031	0.038	-0.055	-0.117	-0.127	-0.090	-0.029	-0.037	1.000	0.461	0.003	-0.225	-0.215	-0.084	-0.264	0.125
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.212	0.140	0.212	0.109	0.067	0.048	0.079	0.147	0.145	1.000	0.597	0.177	-0.044	-0.037	0.091	-0.084	0.304
<b>Creatinina în ser</b>	0.314**	0.104*	0.155**	0.099*	-0.018	-0.121**	-0.114*	0.003	-0.069	0.533**	1.000	0.219**	-0.058	-0.068	0.044	-0.194**	0.279**
p	0.000	0.020	0.001	0.027	0.689	0.007	0.011	0.939	0.125	0.000		0.000	0.198	0.130	0.325	0.000	0.000
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.228	0.018	0.067	0.011	-0.101	-0.205	-0.204	-0.088	-0.157	0.461	1.000	0.130	-0.144	-0.158	-0.042	-0.284	0.198
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.394	0.182	0.233	0.187	0.072	-0.028	-0.034	0.087	0.022	0.597	1.000	0.305	0.031	0.020	0.133	-0.094	0.357
<b>Bilirubina generală</b>	0.694**	0.153**	0.090*	0.275**	-0.015	-0.116**	-0.104*	0.063	-0.071	0.096*	0.219**	1.000	-0.057	-0.115*	-0.032	-0.096*	0.294**
p	0.000	0.001	0.044	0.000	0.732	0.009	0.020	0.161	0.111	0.032	0.000		0.206	0.010	0.481	0.032	0.000
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.625	0.075	0.004	0.178	-0.103	-0.204	-0.194	-0.027	-0.156	0.003	0.130	1.000	-0.144	-0.200	-0.125	-0.182	0.212
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.756	0.234	0.177	0.353	0.068	-0.026	-0.013	0.153	0.015	0.177	0.305	1.000	0.031	-0.026	0.052	-0.002	0.385
<b>Aspartat aminotransferază</b>	-0.045	0.013	0.050	-0.034	0.095*	0.155**	0.080	0.022	0.058	-0.136**	-0.058	-0.057	1.000	0.674**	0.312**	0.012	-0.028
p	0.316	0.772	0.266	0.453	0.033	0.001	0.075	0.626	0.196	0.002	0.198	0.206		0.000	0.000	0.791	0.535
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.132	-0.079	-0.041	-0.117	0.003	0.073	-0.002	-0.065	-0.036	-0.225	-0.144	-0.144	1.000	0.615	0.229	-0.073	-0.123
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.038	0.102	0.137	0.053	0.184	0.230	0.167	0.109	0.148	-0.044	0.031	0.031	1.000	0.725	0.392	0.102	0.071

<b>Alanin aminotransferază</b>	-0.080	0.033	0.041	0.037	0.222**	0.210**	0.122**	-0.017	0.072	-0.125**	-0.068	-0.115*	.,674**	1.000	0.437**	0.047	-0.053
p	0.072	0.457	0.357	0.404	0.000	0.000	0.006	0.708	0.105	0.005	0.130	0.010	0.000		0.000	0.294	0.236
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.157	-0.061	-0.048	-0.049	0.135	0.127	0.037	-0.100	-0.010	-0.215	-0.158	-0.200	0.615	1.000	0.350	-0.048	-0.142
<b>Î 95%, limita de sus</b>	-0.004	0.124	0.128	0.131	0.300	0.289	0.204	0.071	0.157	-0.037	0.020	-0.026	0.725	1.000	0.514	0.139	0.043
<b>Gama-glutamiltanspeptidaza</b>	0.129**	0.031	0.077	0.112*	0.093*	0.111*	0.001	0.001	-0.007	0.002	0.044	-0.032	0.312**	0.437**	1.000	-0.055	0.022
p	0.004	0.484	0.086	0.012	0.038	0.013	0.975	0.974	0.882	0.956	0.325	0.481	0.000	0.000		0.218	0.617
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.044	-0.052	-0.010	0.030	-0.002	0.018	-0.092	-0.084	-0.091	-0.084	-0.042	-0.125	0.229	0.350	1.000	-0.140	-0.068
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.205	0.112	0.162	0.197	0.188	0.206	0.091	0.089	0.081	0.091	0.133	0.052	0.392	0.514	1.000	0.029	0.104
<b>Proteină generală în ser</b>	-0.110*	0.049	0.016	-0.050	0.063	0.055	0.029	0.045	0.026	-0.171**	-0.194**	-0.096*	0.012	0.047	-0.055	1.000	-0.077
p	0.013	0.279	0.715	0.261	0.160	0.216	0.524	0.315	0.556	0.000	0.000	0.032	0.791	0.294	0.218		0.085
<b>Î 95%, limita de jos</b>	-0.191	-0.041	-0.072	-0.142	-0.030	-0.038	-0.055	-0.045	-0.070	-0.264	-0.284	-0.182	-0.073	-0.048	-0.140	1.000	-0.173
<b>Î 95%, limita de sus</b>	-0.026	0.134	0.100	0.039	0.156	0.152	0.129	0.130	0.113	-0.084	-0.094	-0.002	0.102	0.139	0.029	1.000	0.013
<b>Amilaza</b>	0.227**	0.047	0.038	0.040	-0.051	-0.055	-0.091*	0.083	-0.072	0.214**	0.279**	0.294**	-0.028	-0.053	0.022	-0.077	1.000
p	0.000	0.296	0.401	0.374	0.254	0.215	0.042	0.063	0.107	0.000	0.000	0.000	0.535	0.236	0.617	0.085	
<b>Î 95%, limita de jos</b>	0.138	-0.042	-0.048	-0.051	-0.140	-0.140	-0.172	0.000	-0.160	0.125	0.198	0.212	-0.123	-0.142	-0.068	-0.173	1.000
<b>Î 95%, limita de sus</b>	0.322	0.128	0.118	0.129	0.039	0.037	-0.005	0.170	0.025	0.304	0.357	0.385	0.071	0.043	0.104	0.013	1.000

Notă: Î – interval de încredere.

Anexa 8. Plot (Heatmap cu clasterizare)



**Anexa 9. Valorile principalilor indicatori clinici și de laborator ai sângelui**

		Vârsta, ani					
		<60 (n=233)			≥60 (n=268)		
		Gradul de severitate			Gradul de severitate		
		Ușor	Medie	Sever	Ușor	Medie	Sever
<b>Ureea în ser</b>	<b>Minimum</b>	3.10	3.20	3.50	5.10	2.40	3.40
	<b>Maximum</b>	11.80	12.60	11.00	9.30	64.00	16.80
	<b>Media</b>	5.88	6.28	6.34	6.74	7.57	7.68
	<b>Deviație standard</b>	1.71	2.17	1.87	1.51	6.03	3.02
	<b>Mediana</b>	5.65	5.65	6.00	6.60	6.30	7.70
	<b>Percentile 25</b>	4.70	4.80	5.30	5.30	5.10	5.10
	<b>Percentile 75</b>	6.80	7.40	7.60	8.10	8.40	9.30
<b>Proteină în urină</b>	<b>Minimum</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>Maximum</b>	2.80	1.40	0.30	0.70	3.70	0.80
	<b>Media</b>	0.17	0.12	0.05	0.15	0.11	0.10
	<b>Deviație standard</b>	0.46	0.24	0.10	0.26	0.38	0.18
	<b>Mediana</b>	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	0.02
	<b>Percentile 25</b>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	<b>Percentile 75</b>	0.15	0.10	0.10	0.25	0.10	0.10
<b>Creatinina în ser</b>	<b>Minimum</b>	48.80	50.10	63.10	56.10	28.90	63.70
	<b>Maximum</b>	160.50	207.70	158.40	118.50	464.90	213.00
	<b>Media</b>	83.25	87.82	90.06	78.09	92.71	99.12
	<b>Deviație standard</b>	22.00	29.44	25.12	20.54	37.69	31.48
	<b>Mediana</b>	76.55	78.00	83.60	74.80	85.65	93.40
	<b>Percentile 25</b>	68.40	70.10	69.70	61.10	71.75	76.30
	<b>Percentile 75</b>	97.20	96.95	106.30	87.30	103.55	110.60
<b>Colesterol total</b>	<b>Minimum</b>	3.10	2.10	3.60	4.90	3.10	3.60
	<b>Maximum</b>	9.00	9.00	8.00	5.60	11.60	6.80
	<b>Media</b>	5.44	5.22	5.61	5,23	5.12	5.25
	<b>Deviație standard</b>	1.08	1.08	0.94	0.30	1.00	0.85
	<b>Mediana</b>	5.40	5.10	5.50	5.10	5.10	5.40
	<b>Percentile 25</b>	4.80	4.50	5.00	4.90	4.40	4.70
	<b>Percentile 75</b>	6.00	5.80	6.30	5.60	5.70	5.80

<b>HDL- colesterol (Lipoprotei ne cu densitate mare)</b>	<b>Minimum</b>	0.60	0.26	0.58	0.83	0.42	0.63
	<b>Maximum</b>	1.47	1.55	1.28	1.36	1.60	1.35
	<b>Media</b>	1.01	0.94	0.88	1.12	0.99	0.96
	<b>Deviație standard</b>	0.22	0.24	0.16	0.20	0.25	0.20
	<b>Mediana</b>	0.99	0.90	0.84	1.04	0.97	0.94
	<b>Percentile 25</b>	0.83	0.74	0.79	0.98	0.79	0.81
	<b>Percentile 75</b>	1.18	1.11	1.00	1.32	1.19	1.07
<b>Trigliceride</b>	<b>Minimum</b>	0.90	0.90	1.30	0.60	0.47	0.80
	<b>Maximum</b>	4.60	4.80	12.40	2.40	5.90	4.80
	<b>Media</b>	2.58	2.69	2.87	1.91	2.37	2.13
	<b>Deviație standard</b>	1.05	0.96	2.09	0.61	0.94	0.80
	<b>Mediana</b>	2.10	2.40	2.30	2.10	2.10	2.10
	<b>Percentile 25</b>	1.80	1.90	1.95	1.90	1.80	1.80
	<b>Percentile 75</b>	3.70	3.60	3.10	2.30	2.95	2.40
<b>LDL- colesterol (Lipoprotei ne cu densitate joasă)</b>	<b>Minimum</b>	1.99	2.90	3.48	3.18	2.66	2.18
	<b>Maximum</b>	6.10	6.90	6.40	6.10	6.90	6.40
	<b>Media</b>	4.56	4.86	4.95	4.59	4.60	4.80
	<b>Deviație standard</b>	0.75	0.85	0.81	1.06	0.92	0.87
	<b>Mediana</b>	4.67	4.90	4.90	4.71	4.70	4.90
	<b>Percentile 25</b>	3.90	4.20	4.60	3.45	3.85	4.30
	<b>Percentile 75</b>	5.10	5.40	5.40	5.60	5.26	5.20
<b>Creatinfos fokinaza</b>	<b>Minimum</b>	35.90	47.30	52.80	73.80	10.10	73.50
	<b>Maximum</b>	527.40	687.30	482.90	397.60	645.90	483.20
	<b>Media</b>	232.05	282.35	269.65	245.67	238.79	265.32
	<b>Deviație standard</b>	128.16	161.53	144.07	121.71	143.18	120.08
	<b>Mediana</b>	183.50	215.00	257.10	212.40	184.05	248.40
	<b>Percentile 25</b>	136.20	147.85	136.90	163.50	135.20	174.60
	<b>Percentile 75</b>	341.80	426.70	392.10	395.70	361.55	384.60
<b>Viteza de sedimenta re a hematiilor</b>	<b>Minimum</b>	1	1	3	5	2	2
	<b>Maximum</b>	60	62	53	41	72	63
	<b>Media</b>	13	17	17	19	15	20
	<b>Deviație standard</b>	12	14	14	13	13	17
	<b>Mediana</b>	10	12	12	18	11	15



	<b>Percentile 25</b>	5	7	5	8	6	8
	<b>Percentile 75</b>	18	21	30	27	20	26
<b>Proteină C reactivă</b>	<b>Minimum</b>	0.19	0.53	0.22	1.58	0.15	0.30
	<b>Maximum</b>	105.00	130.70	114.16	52.14	182.90	158.77
	<b>Media</b>	8.72	16.28	18.30	14.02	15.41	19.74
	<b>Deviație standard</b>	14.40	27.35	30.08	17.65	30.17	36.08
	<b>Mediana</b>	4.77	6.11	6.85	7.40	5.61	5.38
	<b>Percentile 25</b>	2.39	2.83	1.58	2.87	2.58	2.40
	<b>Percentile 75</b>	8.81	13.58	15.82	16.41	12.65	15.80
<b>Protrombina</b>	<b>Minimum</b>	71.00	62.00	68.00	73.00	60.00	72.00
	<b>Maximum</b>	114.00	110.00	106.00	100.00	110.00	103.00
	<b>Media</b>	91.23	89.78	90.04	89.14	89.11	89.82
	<b>Deviație standard</b>	8.63	8.56	7.55	9.08	8.52	7.55
	<b>Mediana</b>	90.00	90.00	91.00	93.00	89.00	90.00
	<b>Percentile 25</b>	86.00	85.00	86.00	84.00	84.00	87.00
	<b>Percentile 75</b>	97.00	94.00	95.00	95.00	94.00	96.00
<b>Fibrinogen</b>	<b>Minimum</b>	1.09	1.60	1.70	2.80	1.50	1.50
	<b>Maximum</b>	7.90	6.40	8.48	5.10	8.00	6.60
	<b>Media</b>	3.32	3.63	3.99	3.64	3.38	3.44
	<b>Deviație standard</b>	1.26	1.16	1.51	0.91	1.10	1.29
	<b>Mediana</b>	3.20	3.50	3.60	3.40	3.15	3.00
	<b>Percentile 25</b>	2.55	2.75	3.10	2.80	2.70	2.60
	<b>Percentile 75</b>	3.90	4.30	4.50	4.71	3.80	4.20
<b>Aspartat aminotransferază</b>	<b>Minimum</b>	8.40	5.40	9.50	9.40	2.77	11.20
	<b>Maximum</b>	69.20	69.70	64.60	38.20	155.60	61.80
	<b>Media</b>	22.13	23.23	23.47	21.10	23.51	21.50
	<b>Deviație standard</b>	9.45	11.87	12.87	8.81	14.40	10.73
	<b>Mediana</b>	19.70	20.45	19.00	19.40	20.20	17.60
	<b>Percentile 25</b>	15.90	15.00	14.80	16.20	15.90	14.80
	<b>Percentile 75</b>	26.80	27.80	31.00	22.80	27.15	26.90
<b>Alanin aminotransferază</b>	<b>Minimum</b>	6.00	1.00	6.00	11.80	3.50	6.00
	<b>Maximum</b>	69.30	128.90	77.10	79.90	147.44	78.00
	<b>Media</b>	25.16	25.06	26.39	30.34	23.62	19.34

	<b>Deviație standard</b>	13.89	16.27	17.45	23.22	15.54	14.04
	<b>Mediana</b>	21.25	22.05	20.70	25.30	20.30	15.80
	<b>Percentile 25</b>	15.70	15.80	15.10	14.10	13.40	10.50
	<b>Percentile 75</b>	30.10	30.80	37.60	34.10	30.20	20.80
<b>Gama-glutamiltranspeptidaza</b>	<b>Minimum</b>	13.00	8.40	21.70	18.40	12.20	14.60
	<b>Maximum</b>	95.00	147.20	107.40	64.70	179.70	93.40
	<b>Media</b>	42.24	43.51	47.01	43.56	40.82	40.23
	<b>Deviație standard</b>	13.99	18.05	19.35	17.44	15.86	13.09
	<b>Mediana</b>	39.30	39.05	41.90	45.80	38.20	38.10
	<b>Percentile 25</b>	32.60	35.80	31.60	25.40	31.90	32.70
	<b>Percentile 75</b>	47.40	47.30	59.30	60.60	45.90	44.50
<b>Fosfataza alcalină</b>	<b>Minimum</b>	49.30	45.10	53.80	52.70	41.70	56.20
	<b>Maximum</b>	174.50	175.90	175.70	163.60	182.50	174.80
	<b>Media</b>	120.65	126.87	131.04	117.97	121.82	136.44
	<b>Deviație standard</b>	39.61	39.91	39.90	43.67	40.06	30.83
	<b>Mediana</b>	138.00	144.50	146.20	125.60	137.30	146.80
	<b>Percentile 25</b>	84.60	83.55	92.10	68.90	83.25	138.30
	<b>Percentile 75</b>	152.80	158.35	163.60	162.80	155.80	157.40
<b>Bilirubina generală</b>	<b>Minimum</b>	5.00	4.10	5.80	5.60	3.80	4.00
	<b>Maximum</b>	20.40	21.20	19.60	18.90	20.70	19.70
	<b>Media</b>	15.59	15.74	16.00	13.00	15.41	16.27
	<b>Deviație standard</b>	3.63	4.19	3.71	6.27	3.96	4.23
	<b>Mediana</b>	16.40	17.30	17.50	15.70	16.20	18.20
	<b>Percentile 25</b>	13.70	13.20	14.60	5.90	12.70	16.20
	<b>Percentile 75</b>	18.50	18.90	18.50	18.60	18.50	18.90
<b>Bilirubina directă</b>	<b>Minimum</b>	2.30	1.70	1.40	1.80	1.90	1.70
	<b>Maximum</b>	8.60	9.50	8.50	8.20	9.80	8.50
	<b>Media</b>	6.95	6.89	7.02	5.71	6.82	7.18
	<b>Deviație standard</b>	1.57	1.97	1.80	2.73	1.81	1.92
	<b>Mediana</b>	7.45	7.55	7.40	7.10	7.40	7.90
	<b>Percentile 25</b>	6.30	6.15	6.80	2.90	6.10	7.20
	<b>Percentile 75</b>	8.20	8.40	8.20	8.10	8.20	8.30
<b>Glucoza în</b>	<b>Minimum</b>	3.80	3.60	3.60	4.10	3.30	3.20

<b>ser</b>	<b>Maximum</b>	12.00	12.80	11.30	5.70	13.90	23.90
	<b>Media</b>	5.70	5.63	5.55	4.91	5.61	5.72
	<b>Deviație standard</b>	1.34	1.43	1.75	0.70	1.49	3.41
	<b>Mediana</b>	5.40	5.40	4.80	5.20	5.30	5.20
	<b>Percentile 25</b>	4.90	4.85	4.50	4.10	4.80	4.60
	<b>Percentile 75</b>	6.20	5.90	6.20	5.60	5.90	5.60
<b>Hemoglobi na glicată</b>	<b>Minimum</b>	0.90	0.40	4.60	4.60	4.20	4.30
	<b>Maximum</b>	8.50	8.80	8.30	6.40	8.90	10.50
	<b>Media</b>	6.04	6.03	6.17	5.43	5.96	6.06
	<b>Deviație standard</b>	1.16	1.24	1.00	0.64	1.01	1.17
	<b>Mediana</b>	5.90	6.10	6.10	5.40	5.90	5.90
	<b>Percentile 25</b>	5.20	5.20	5.40	4.80	5.20	5.40
	<b>Percentile 75</b>	7.00	6.70	6.80	6.00	6.50	6.30
<b>Proteină generală</b>	<b>Minimum</b>	52.60	56.90	61.50	57.50	51.60	53.80
	<b>Maximum</b>	76.80	74.80	74.70	78.20	82.40	75.20
	<b>Media</b>	67.13	67.36	67.66	68.94	67.62	67.69
	<b>Deviație standard</b>	4.76	4.07	3.34	7.08	4.33	5.32
	<b>Mediana</b>	68.15	68.20	67.10	68.80	68.20	68.90
	<b>Percentile 25</b>	65.30	65.80	65.80	62.90	65.80	66.50
	<b>Percentile 75</b>	70.20	69.50	69.40	75.30	70.20	70.40
<b>Albumină în ser</b>	<b>Minimum</b>	23.50	24.70	30.50	26.80	21.70	21.60
	<b>Maximum</b>	42.60	43.20	41.70	43.70	45.30	43.80
	<b>Media</b>	36.34	36.35	37.06	36.73	36.79	36.57
	<b>Deviație standard</b>	4.65	4.05	3.11	5.32	4.19	5.39
	<b>Mediana</b>	37.20	36.80	37.10	37.90	37.15	37.80
	<b>Percentile 25</b>	35.20	35.65	35.60	33.50	35.60	35.10
	<b>Percentile 75</b>	39.70	38.65	40.20	39.50	39.30	40.10
<b>Amilaza</b>	<b>Minimum</b>	16.20	14.00	30.00	24.10	12.85	23.60
	<b>Maximum</b>	88.50	173.00	86.40	65.80	138.90	100.00
	<b>Media</b>	48.85	51.30	51.54	44.71	54.60	60.55
	<b>Deviație standard</b>	14.99	23.84	14.53	14.59	20.97	18.51
	<b>Mediana</b>	46.30	43.10	49.70	40.50	50.75	63.80
	<b>Percentile 25</b>	39,40	36.20	39.90	36.20	39.05	45.40

	<b>Percentile 75</b>	56.90	60.35	63.10	61.30	67.30	73.90
<b>Acidul uric în urină</b>	<b>Minimum</b>	1052.0	1035.0	1490.0	1045.0	372.0	965.0
	<b>Maximum</b>	5936.0	5910.0	5712.0	5834.0	5936.0	5835.0
	<b>Media</b>	3276.8	3499.7	3435.1	3337.9	3189.5	3222.3
	<b>Deviație standard</b>	1271.3	1310.9	1019.1	1812.7	1195.0	1326.1
	<b>Mediana</b>	2848.5	3646.0	3561.0	3684.0	3078.5	2845.0
	<b>Percentile 25</b>	2076.0	2438.0	2673.0	1648.0	2288.5	2054.0
	<b>Percentile 75</b>	4215.0	4732.0	4078.0	4907.0	4080.0	4285.0
<b>Leucocite, 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>Minimum</b>	4.70	4.70	5.10	5.10	4.20	4.90
	<b>Maximum</b>	11.80	10.50	8.90	10.50	15.90	11.70
	<b>Media</b>	8.83	7.12	6.98	7.90	6.95	6.96
	<b>Deviație standard</b>	1.35	1.36	0.98	1.86	1.36	1.42
	<b>Mediana</b>	9.25	7.10	6.80	8.20	6.90	6.80
	<b>Percentile 25</b>	8.40	6.10	6.30	5.80	5.90	6.20
	<b>Percentile 75</b>	9.60	8.25	7.50	8.90	7.80	7.30

## Anexa 10. Grila de evaluare a pacientului cu gută

### FIȘA DE EVALUARE A PACIENTULUI nr. \_\_\_\_\_

F.N.P. \_\_\_\_\_

Data nașterii \_\_\_\_\_ Vârsta (ani) \_\_\_\_\_

Domiciliul \_\_\_\_\_

Telefon \_\_\_\_\_ Locul de muncă \_\_\_\_\_

Diagnosticul clinic (de bază) \_\_\_\_\_

Diagnosticul concomitent \_\_\_\_\_

### Criterii de diagnostic și clasificare a Gutei: criteriile de clasificare ACR/EULAR (2015)

Domeniu/Criteriu	Categorie	Punctaj
<b>CLINIC</b>		
Modelul de implicare a articulației/bursei în timpul episodului (simptomaticelor) vreodată	Glezna sau mijlocul piciorului, ca parte a episodului monoarticular sau oligoarticular, fără implicarea primei articulații metatarsofangiene	1
	Implicarea primei articulații metatarsofangiene (ca parte a episodului monoarticular sau oligoarticular)	2
Caracteristicile episodului clinic: • eritemul articulației afectate (raportată la pacient sau observată de medic) • nu poate suporta atingerea sau presiunea asupra articulației afectate • dificultate mare la mers sau incapacitate de a folosi articulația afectată	1 caracteristică clinică	1
	2 caracteristici clinice	2
	3 caracteristici clinice	2
Evoluția episodului acut în timp: • prezență (mereu) de $\geq 2$ , indiferent de tratamentul antiinflamator; • timp de durere maximă $< 24$ ore; • rezolvarea simptomelor $\leq 14$ zile; • rezoluție completă (până la nivelul de bază) între episoadele simptomatice	1 episod acut tipic	1
	episoade tipice recurente	2
<b>Tof gutos</b>	prezent	4
<b>LABORATOR</b>		
Acid uric seric (trebuie marcată cea mai înaltă valoare indiferent de moment)	6 – 8 mg/dL (0.36 – 0.48 mmol/L)	2
	8 – 10 mg/dL (0.48 – 0.60 mmol/L)	3
	$\geq 10$ mg/dL ( $\geq 0.60$ mmol/L)	4
<b>IMAGISTICĂ</b>		
Depunere de urat	Semnul conturului dublu la USG sau dovadă a depozitelor de urați la DECT (Tomografie Computerizată cu Energie Duală)	4
Afectarea articulară în gută (mâinile și picioarele)	Leziuni gutoase radiografice	4

Scorul maximal = 28 puncte. Necesare pentru a stabili diagnosticul  $\geq 8$  puncte.

**N.B.** 1. Dacă acidul uric seric  $< 4$  mg/dL ( $< 0.24$  mmol/L) – se scad 4 puncte;

2. Dacă nu se poate evidenția cristale de urat – se scad 2 puncte.

**TOTAL PUNCTE \_\_\_\_\_**

**Diagnosticul concomitent:**

1. Hipertensiune arterială: 0 – nu, 1 – da
2. Cardiopatie ischemică: 0 – nu, 1 – da
3. Dereglări de ritm și de conducere: 0 – nu, 1 – da
4. Osteoporoză (confirmată la DEXA): 0 – nu, 1 – da
5. Obezitate: 0 – nu, 1 – da
6. Dislipidemie: 0 nu 1 da
7. Diabet zaharat: 0 – nu, 1 – da
8. Tiroidita autoimună: 0 – nu, 1 – da
9. BCR I KDOQI: 0 – nu, 1 – da
10. BCR II KDOQI: 0 – nu, 1 – da
11. BCR III KDOQI: 0 – nu, 1 – da
12. BCR IV KDOQI: 0 – nu, 1 – da
13. BCR V KDOQI: 0 – nu, 1 – da
14. Boala ulceroasă: 0 – nu, 1 – da
15. Hepatita virală: 0 – nu, 1 – da
16. Nefropatie tubulo-interstițială cronică: 0 – nu, 1 – da
17. **Naționalitatea:** 1 – moldovean    2 – român    3 – rus    4 – bulgar    5 – gagauz  
6 – ucrainean    7 – romi    8 – evreu    9 – alte
18. **Starea socială:** 1 – slujbaș    2 – muncitor    3 – țăran    4 – student  
5 – invalid    6 – pensionar    7 – nu lucrează    8 – șomer
19. **Studii:** 1. fără studii    2. superioare    3. medii
20. **Locuitor:** 1. urban    2. rural
21. **Zona geografică:** 1. nord    2. centru    3. sud
22. **Înălțime** \_\_\_\_\_ cm
23. **Greutatea** \_\_\_\_\_ kg
24. **IMC** \_\_\_\_\_

**Istoricul debutului bolii:**

25. **Vârsta la debutul bolii** \_\_\_\_\_ ani
26. **Durata bolii** \_\_\_\_\_ ani
27. **Evoluția bolii:** 1 – hiperuricemie asimptomatică, 2 – artrita acută gutoasă,  
3 – guta intercritică,                      4 – guta cronică tofacee

**Debutul maladiei a fost declanșat de:**

28. alimentație, cu exces de purine (drojdie, produsele de mare, carne animalelor sălbatice):  
0 – nu, 1 – da
29. administrarea medicamentelor (diuretice tiazidice, Furosemidul, citostatice): 0 – nu, 1 – da
30. abuz de alcool (în special - berea și băuturi alcoolice tari): 0 – nu, 1 – da
31. stări patologice, asociate de acidoza sau hipercalcemie: 0 – nu, 1 – da
32. pierdere ponderală rapidă la hipoalbuminemie: 0 – nu, 1 – da
33. deshidratare la expunere la temperaturi înalte: 0 – nu, 1 – da
34. suprasolicitări fizice considerabile: 0 – nu, 1 – da
35. suprarăcirea organismului: 0 – nu, 1 – da
36. intervenții chirurgicale: 0 – nu, 1 – da
37. hemoragii masive: 0 – nu, 1 – da
38. nu cunoaște: 0 – nu, 1 – da
39. IRVA: 0 – nu, 1 – da
40. infecțiile de focar streptococice: 0 – nu, 1 – da
41. origine virală: 0 – nu, 1 – da
42. stres psihoemoțional: 0 – nu, 1 – da
43. radiația ultravioletă: 0 – nu, 1 – da
44. perturbări dishormonale (sarcină, naștere, avort, menopauză): 0 – nu, 1 – da
45. vaccinări: 0 – nu, 1 – da
46. condiții climaterice nefavorabile (primăvara, toamna): 0 – nu, 1 – da
47. traumatism 0 – nu, 1 – da
48. fumatul 0 nu 1 da
49. ereditate (rudele de gradul I)\_\_\_\_\_
50. ereditate (rudele de gradul II)\_\_\_\_\_

**51. Manifestări generale:**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 0. nu   | 7. palpitații            |
| 1. febră  | 8. cardialgii            |
| 2. subfebrilitate                                   | 9. epigastralgii         |
| 3. fatigabilitate                                   | 10. disconfort abdominal |
| 4. semne nespecifice (parestezii, crampe musculare) | 11. grețuri              |
| 5. dispneea   | 12. mialgii              |
| 6. tusea  | 13. astenie              |

**52. Pierdere ponderală:**

- |                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| 0. nu           | 2. 5-10 kg           |
| 1. până la 5 kg | 3. mai mult de 10 kg |

**53. Sindromul articular (artralgi/artrită) a debutat:**

- |                     |              |
|---------------------|--------------|
| 1. nu               | 4. 3-6 luni  |
| 2. până la 1 lună   | 5. 6-9 luni  |
| 3. până la 1-3 luni | 6. 9-12 luni |

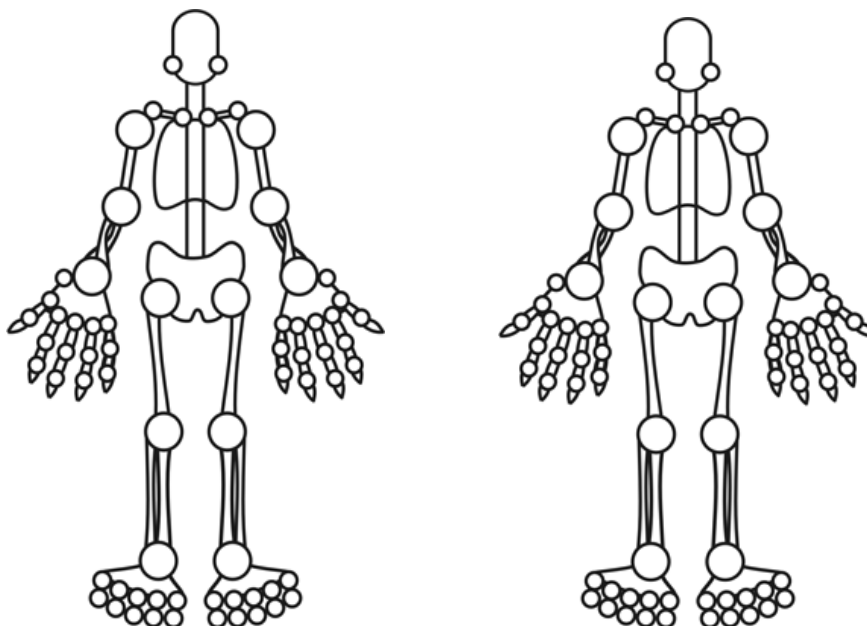
**54. Redoare matinală la debut:**

- |                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| 1. nu menționează  | 4. până la 1 oră   |
| 2. până la 15 min. | 5. până la 1,5 ore |
| 3. până la 30 min. | 6. 2 ore și m.m.   |

**EXAMINAREA SINDROMULUI ARTICULAR**

Articulații tumefiate (numărul) NAT \_\_\_\_\_

Articulații dureroase (numărul) NAD \_\_\_\_\_



**55. Diformități articulare:** 0 – nu, 1 - da

**56. Anchiloze articulare:** 0 – nu, 1 - da

**57. Numărul total al articulațiilor deformate:** \_\_\_\_\_

**58. Numărul total al articulațiilor anchilozante:** \_\_\_\_\_

**59. Dureri de spate**

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 0. Regiunea cervicală: 0 Lipsește / 1. Prezentă | 7. 2+3: 0 Lipsește / 1. Prezentă    |
| 1. Regiunea toracică: 0 Lipsește / 1. Prezentă  | 8. 2+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă    |
| 2. Regiunea lombară: 0 Lipsește / 1. Prezentă   | 9. 3+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă    |
| 3. Regiunea sacrală: 0 Lipsește / 1. Prezentă   | 10. 1+2+3: 0 Lipsește / 1. Prezentă |
| 4. 1+2: 0 Lipsește / 1. Prezentă                | 11. 1+2+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă |



5. 1+3: 0 Lipsește / 1. Prezentă

12. 1+3+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă

6. 1+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă

13. 2+3+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă

14. 1+2+3+4: 0 Lipsește / 1. Prezentă

**60. Index Ritche 28 0 nu 1 durere ușoară 2 durere moderată 3 durere manifestă**

**61. Durerea articulară apreciată după SVA (0-10)\_\_\_\_\_**

**Forme clinice de evoluție a bolii**

62. hiperuricemie asimptomatică

63. artrita acuta gutoasă

64. guta intercritică

65. guta cronică tofacee

**Clasificarea gutei după etiopatogenie**

66. primară

67. secundară

**Clasificarea gutei după mecanismul de acumulare a acidului uric**

68. tip metabolic

69. tip hipoexcretor

70. tip mixt

**Statutul funcțional**

71. IFA 0 nu (0) 1. ușor (I) 2. moderat (II) 3. sever (III)

**Tratamentul administrat în gută**

72. AINS: 0 – nu, 1 – da

73. Glucocorticosteroizi, per os: 0 – nu, 1 – da

74. Glucocorticosteroizi, pulsterapie: 0 – nu, 1 – da

75. Colchicina: 0 – nu, 1 – da

76. Alopurinol: 0 – nu, 1 – da

77. Febuxostat: 0 – nu, 1 – da

78. Benzbromarona: 0 – nu, 1 – da

**Acutizările survenite pe parcurs au fost cauzate de:**

79. alimentație, cu exces de purine (drojdie, produsele de mare, carne animalelor sălbatice): 0 – nu, 1 – da

80. administrarea medicamentelor (diuretice tiazidice, Furosemidul, citostatice): 0 – nu, 1 – da

81. abuz de alcool (în special - berea și băuturi alcoolice tari): 0 – nu, 1 – da

82. stări patologice, asociate de acidoza sau hipercalcemie: 0 – nu, 1 – da

83. pierdere ponderala rapidă la hipoalbuminemie: 0 – nu, 1 – da

- 84. deshidratare la expunere la temperaturi înalte: 0 – nu, 1 – da
- 85. suprasolicitări fizice considerabile: 0 – nu, 1 – da
- 86. suprarăcirea organismului: 0 – nu, 1 – da
- 87. intervenții chirurgicale: 0 – nu, 1 – da
- 88. hemoragii masive: 0 – nu, 1 – da
- 89. nu cunoaște: 0 – nu, 1 – da
- 90. infecții respiratorii virale acute (IRVA): 0 – nu, 1 – da
- 91. infecții de focar streptococice: 0 – nu, 1 – da
- 92. stres psihoemoțional: 0 – nu, 1 – da
- 93. contact de durată la frig: 0 – nu, 1 – da
- 94. perturbări dishormonale (sarcină, naștere, avort) : 0 – nu, 1 – da
- 95. condiții climaterice (toamna, primăvara) : 0 – nu, 1 – da
- 96. radiația ultravioletă: 0 – nu, 1 – da
- 97. intervenții chirurgicale: 0 – nu, 1 – da
- 98. abandonarea tratamentului de fond: 0 – nu, 1 – da

**99. Frecvența acutizării:**

- 1. nu a suportat acutizări
- 2. 1 atac/an
- 3. 2 ori/an și mai mult

**100. Motivele adresării la medic:**

- 1. cu scop profilactic
- 2. acutizarea maladiei

**Datele obiective ale pacientului:**

**101. Manifestări generale:**

- 0. nu menționează
- 1. febră
- 2. subfebrilitate
- 3. fatigabilitate
- 4. semne nespecifice (parestezii, crampe musculare)

**102. Pierdere ponderală:**

- 0. nu menționează
- 1. până la 5 kg
- 2. 5-10 kg
- 3. mai mult de 10 kg

### **Examinarea afectării musculare**

- 103. Mialgii în grupurile proximale musculare: 0 – nu, 1 – da
- 104. Oboseală musculară: 0 – nu, 1 – da
- 105. Sensibilitate la palpare: 0 – nu, 1 – da
- 106. Atrofii musculare: 0 – nu, 1 – da

### **Examinarea afectării vasculare**

- 107. Arterita distală cu ulcerații punctiforme: 0 nu 1 da
- 108. Livedo reticularis: 0 – nu, 1 – da
- 109. Gangrene: 0 nu 1 da
- 110. Ulcerații cutanate: 0 nu 1 da
- 111. Purpura palpabila: 0 nu 1 da
- 112. Neuropatie periferică (vasculita de vasa nervorum): 0 nu 1 da
- 113. Prezența sindromului Raynaud: 0 nu 1 da

### **Examinarea aparatului respirator**

- 114. dispnee de efort moderat: 0 – nu, 1 – da
- 115. dispnee de repaus: 0 – nu, 1 – da
- 116. pleurezie exudativă: 0 nu 1 da
- 117. fibroza interstițială difuză: 0 nu 1 da
- 118. hipertensiune pulmonară: 0 nu 1 da

### **Examinarea aparatului cardiovascular**

- 119. Senzație de disconfort sau dureri surde precordiale: 0 – nu, 1 – da
- 120. Tahicardie: 0 – nu, 1 – da
- 121. Dereglări de ritm: 0 – nu, 1 – da
- 122. Hipertensiune arterială: 0 – nu, 1 – da
- 123. Aortită: 0 nu 1 da
- 124. Insuficiența valvei aortice: 0 nu 1 da
- 125. Bloc AV: 0 nu 1 da
- 126. Pericardita: 0 nu 1 da
- 127. Valvulopatia combinată: 0 nu 1 da

### **Examinarea tractului gastrointestinal**

- 128. Pirozis esofagian: 0 – nu, 1 – da
- 129. Reflux gastro-esofagian: 0 – nu, 1 – da
- 130. Simptome dispeptice (greață, vomă): 0 – nu, 1 – da
- 131. Scăderea poftei de mâncare: 0 – nu, 1 – da

- 132. Dureri abdominale: 0 – nu, 1 – da
- 133. Gastrită/Ulcer: 0 nu 1 da
- 134. Gastroduodenita consecința tratamentului: 0 nu 1 da
- 135. Afectarea hepatica – consecința tratamentului: 0 nu 1 da
- 136. Colita: 0 nu 1 da

**Caracteristica afectării renale în gută**

- 137. nefrolitiază: 0 – nu, 1 – da
- 138. BCR I KDOQI: 0 – nu, 1 – da
- 139. BCR II KDOQI: 0 – nu, 1 – da
- 140. BCR III KDOQI: 0 – nu, 1 – da
- 141. BCR IV KDOQI: 0 – nu, 1 – da
- 142. BCR V KDOQI: 0 – nu, 1 – da
- 143. nefrita urică acută: 0 nu 1 da
- 144. nefropatia indusa de medicamente: 0 nu 1 da
- 145. nefrită urică cronică: 0 nu 1 da

**Tulburări hematologice**

- 146. anemie: 0 nu 1 da
- 147. leucopenie: 0 nu 1 da
- 148. trombocitoza: 0 nu 1 da

**Examinarea sistemului nervos și ocular**

- 149. Sindrom canal carpian: 0 nu 1 da
- 150. Sindrom compresie medulara: nu 1 da
- 151. Keratoconjunctivita sicca: 0 nu 1 da
- 152. Episclerita: 0 nu 1 da
- 153. Sclerita: 0 nu 1 da
- 154. Scleromalacia perforans: 0 nu 1 da
- 155. Uveita: 0 nu 1 da
- 156. Irita sau iridociclita: 0 nu 1 da

**INDICII DE LABORATOR**

- 157. Factor reumatoid\_\_\_\_\_
- 158. anti-ANA\_\_\_\_\_
- 159. anti-CCP\_\_\_\_\_
- 160. PCR\_\_\_\_\_
- 161. Hb\_\_\_\_\_

162. Leucocite \_\_\_\_\_
163. n/segm. leucocite \_\_\_\_\_
164. segm. leucocite \_\_\_\_\_
165. Fibrinogen \_\_\_\_\_
166. VSH \_\_\_\_\_
167. Proteină totală în ser \_\_\_\_\_
168. Proteinuria 24 ore \_\_\_\_\_
169. Leucocituria \_\_\_\_\_
170. Eritrocituria \_\_\_\_\_
171. Cilindruria \_\_\_\_\_
172. RFG \_\_\_\_\_
173. Albumină ser \_\_\_\_\_
174. Protrombină \_\_\_\_\_
175. Acidul uric în ser \_\_\_\_\_
176. Acidul uric în urină \_\_\_\_\_
177. Bilirubina totală \_\_\_\_\_
178. Bilirubina directă \_\_\_\_\_
179. Ureea \_\_\_\_\_
180. Creatinina \_\_\_\_\_
181. Glucoza \_\_\_\_\_
182. Hemoglobină glicată (HbA1) \_\_\_\_\_
183. Trigliceride \_\_\_\_\_
184. Colesterol \_\_\_\_\_
185. LDL Colesterol \_\_\_\_\_
186. HDL Colesterol \_\_\_\_\_
187. ASAT \_\_\_\_\_
188. ALAT \_\_\_\_\_
189.  $\gamma$ -glutamiltransferaza (GGT) \_\_\_\_\_
190. Creatinkinaza \_\_\_\_\_
191. Fosfotaza alcalină \_\_\_\_\_
192.  $\alpha$ -Amilaza \_\_\_\_\_
193. Calciu seric total \_\_\_\_\_
194. Calciu seric ionizat \_\_\_\_\_
195. Vitamina D \_\_\_\_\_

### **SEMNE RADIOLOGICE PULMONARE**

- 196. Opacități nodulare pulmonare: 0 – nu, 1 – da
- 197. Opacități pleurale: 0 – nu, 1 – da
- 198. Opacități interstițiale parenchimotoase: 0 – nu, 1 – da
- 199. Lipsa afectării pulmonare: 0 – nu

### **SEMNE ECHOCADIOGRAFICE**

- 200. Dilatarea cavităților cordului: 0 – nu, 1 – da
- 201. Insuficiența valvei aortale (VAo): 0 – nu, 1 – da
- 202. Insuficiența valvei mitrale (VM): 0 – nu, 1 – da
- 203. Insuficiența valvei tricuspide (VTr): 0 – nu, 1 – da
- 204. Afectarea relaxării a miocardului VS: 0 – nu, 1 – da
- 205. Lichid în pericard (pericardită): 0-nu, 1-da
- 206. Îngroșarea septului interventricular (SIV): 0-nu, 1-da
- 207. Prolaps VM: 0-nu, 1-da

### **SEMNE RADIOLOGICE OSTEO-ARTICULARE**

- 208. Osteoporoza juxtaarticulara \_\_\_\_\_
- 209. Îngustarea spațiului articular \_\_\_\_\_
- 210. Geodele, microgeodele, eroziuni marginale \_\_\_\_\_
- 211. Subluxatii și luxații \_\_\_\_\_
- 212. Anchiloza \_\_\_\_\_

### **SEMNE ECHOGRAFICE ARTICULARE**

- 213. Sinovita și tenosinovita \_\_\_\_\_
- 214. Acumularea lichid sinovial \_\_\_\_\_
- 215. Semnalul Power-Doppler \_\_\_\_\_
- 216. Chisturi cartilajinoase și osoase \_\_\_\_\_
- 217. Eroziuni cartilajinoase și osoase \_\_\_\_\_

### **EXAMEN REZONANȚA MAGNETIC NUCLEAR ARTICULAR**

- 218. Sinovita și tenosinovita \_\_\_\_\_
- 219. Edem periostal \_\_\_\_\_
- 220. Acumularea lichid sinovial \_\_\_\_\_
- 221. Chisturi și eroziuni cartilajinoase și osoase \_\_\_\_\_

## Anexa 11. Actele de implementare a inovației

	<b>Instituție Publică</b> <b>USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova</b> <b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b>	Pag. 5 / 5
<p style="text-align: right;"><b>APROB</b> Prorector pentru activitate de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med. Stanislav GROPPA “ ” 2022</p>   <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 67</b> <b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)</p> <p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare UTILIZAREA COEFICIENTULUI DE MARGINALITATE ÎN CALCULAREA COSTURILOR DE TRATARE A UNUI PACIENT CU GUTĂ</b></p> <p><b>2. Autori:</b> ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.</p> <p><b>3. Numărul inovației:</b> Nr. 5944 din 08 septembrie 2022.</p> <p><b>4. Unde și când a fost implementat:</b> IMSP SCR ”Timofei Moșneaga”secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Problema pe care o rezolvă inovația constă în faptul că, implemetarea în tratamentul mai multor boli în același timp, care apare ca și comorbiditate la pacienții cu gută, unele dintre servicii apar simultan în mai multe standarde. Aceste servicii medicale pot fi desemnate ca fiind generale (CG). O analiză a costurilor de tratare a gutei și a bolilor asociate arată că CG reprezintă între 5,5 și 29,5% din costul total al tratării fiecărei boli pe an.</p> <p><b>6. Rezultatele folosirii metodei:</b> costurile directe pentru tratamentul pacienților cu gută, calculate luând în considerație Protocolul Clinic Național (PCN) și patologia comorbidă, cresc semnificativ odată cu vârsta pacienților: costul mediu pe an al tratamentului gutei la pacienții de vârstă matură a fost de 26.073,85 lei fără și 142.754,94 lei luând în considerare patologia concomitentă, iar la vârstnici 40.321,36 lei și, respectiv,297.003,50 lei.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Vice-director medical IMSP SCR, „Timofei Moșneaga”, dr. șt.med., conf.univ. _____ <b>A. FERDOHLEB</b></p> <p>Șefa Departament cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____ <b>Elena RAEVSCHI</b></p> <p><i>Stanislav Groppa</i></p> <p style="text-align: right;">5</p>		



Instituție Publică  
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova  
Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 5 / 5



APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.  
Stanislav GROPPA

“ ” 2022

**ACTUL nr. 68**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare CALCULUL COSTURILOR MEDII ALE TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU GUTĂ**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Numărul inovației:** Nr. 5945 din 08 septembrie 2022.


**4. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR “Timofei Moșneaga” secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**5. Eficacitatea implementării:** rezultatele obținute fac posibilă determinarea costurilor reale ale tratării unui pacient cu gută, depășind semnificativ costurile tratării bolii subiacente. Costul tratării gutei în sine în grupa II a fost de 1,5 ori mai mare decât costurile din grupa I. Luând în considerare patologia concomitentă, costurile la pacienții sub 60 de ani au fost de 5,4 ori mai mari, iar peste 60 de ani - de 7,4 ori..

**6. Rezultatele folosirii metodei:** numărul de servicii a fost determinat în conformitate cu PCN, astfel încât valorile costurilor sunt destul de impresionante, dar acestea includ întreaga cantitate de îngrijire medicală furnizată, inclusiv examinări costisitoare, proceduri, intervenții chirurgicale, utilizarea de medicamente înalt efective

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Vice-director medical IMSP SCR, “Timofei Moșneaga”,  
dr. șt.med., conf.univ.

  
A. FERDOHLEB

Șefa Departament cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

  
Elena RAEVSCHI

*S. Groppa*

5





APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.  
Stanislav GROPPA  
2022



**ACTUL nr. 69**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare EPIDEMIOLOGIA FACTORILOR DE RISC (HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ) PENTRU GUTĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Numărul inovației:** Nr. 5946 din 08 septembrie 2022.

**4. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR "Timofei Moșneaga" secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**5. Eficacitatea implementării:** datele obținute demonstrează o legătură între dezvoltarea neobișnuit de precoce a hipertensiunii arteriale și debutul timpuriu al gutei. Vârsta medie a hipertensiunii arteriale de debut la pacienții din grupa I este semnificativ mai mică decât vârsta populației, ceea ce indică necesitatea de a include pacienții tineri care suferă de hipertensiune arterială (HTA) în grupul de risc pentru dezvoltarea gutei. De asemenea, poate indica leziuni renale gutoase precoce cu formarea hipertensiunii arteriale simptomatice, cu mult înainte de manifestarea sindromului articular.

**6. Rezultatele folosirii metodei:** Vârsta precoce a debutului hipertensiunii arteriale este asociată cu dezvoltarea timpurie a gutei: vârsta medie a hipertensiunii arteriale de debut la pacienții cu dezvoltarea gutei sub vârsta de 59 de ani inclusiv este semnificativ mai mică decât populația ( $37,4 \pm 9,6$  ani) și arată că pacienții tineri care suferă de hipertensiune arterială aparțin grupului de risc pentru gută.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Vice-director medical IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr. șt.med., conf.univ.

A. FERDOHLEB

Șefa Departament cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

*[Signature]*



**APROB**

Prorector pentru activitate de cercetare,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.  
Stanislav GROPPA



“ ” 2022

**ACTUL nr. 70**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare Aprecierea Patologiei Comorbide  
la Pacienții cu Gută în Funcție de Vârsta**

2. **Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med,  
prof.univ.

3. **Numărul inovației:** Nr. 5947 din 08 septembrie 2022.

4. **Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR “Timofei Moșneaga” secție artrologie, perioada  
2018-2022 aa.

5. **Eficacitatea implementării:** patologiile frecvente au fost HTA (89%) și urolitiază (76%).  
Frecvența urolitiază la momentul examinării a fost în mod fiabil mai mare - 76%, în ciuda vârstei  
mai tinere a reprezentanților săi. DZ2 a fost determinat de 1,6 ori mai des, deși diferențele nu au fost  
semnificative. Cu toate acestea, la doar 3% dezvoltarea DZ2, a precedat guta.

6. **Rezultatele folosirii metodei:** dezvoltarea bolilor concomitente în mod natural a precedat mai  
des guta în grupul II. În ciuda vârstei medii anterioare de debut a gutei în grupa I  $42,9 \pm 9,8$  ani și  
 $65,5 \pm 4,7$  ani în grupa II, respectiv, ( $p = < 0,1$ ), 44% dintre pacienții din grupa I aveau deja HTA  
înainte de debutul gutei, de asemenea 13% în grupa I înainte de dezvoltarea gutei sufereau de boală  
coronariană și 13% din urolitiază

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Vice-director medical IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr. șt.med., conf.univ.

A. FERDOHLEB

Șefa Departament cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI



**APROB**

Prorector pentru activitate de cercetare,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.  
Stanislav GROPPA  
“ ” 2022



**ACTUL nr. 71**  
**DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**  
(în procesul științifico-practic)

**1. Denumirea ofertei pentru implementare ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE GUTEI LA VÂRSTNIC**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Numărul inovației:** Nr. 5948 din 08 septembrie 2022.

**4. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR “Timofei Moșneaga” secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**5. Eficacitatea implementării:** dezvoltarea gutei la vârstnici s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele care au fost afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârstnici în articulațiile interfalangiene ale mâinilor a fost prezent la doar 3 persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA.

**6. Rezultatele folosirii metodei:** Evoluția cronică al artritei (semne persistente de inflamație la nivelul articulațiilor) a fost observat la 61 (30,5%) dintre pacienții incluși în studiu, evoluție recurentă - în 139 (69,5%). dezvoltarea gutei la vârstnici s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele care au fost afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârstnici în articulațiile interfalangiene ale mâinilor a fost prezent la doar 3 persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Vice-director medical IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr. șt.med., conf.univ.

A. FERDOHLEB

Șefa Departament cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

*Eufroze.*



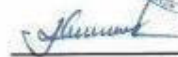
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail: scr@ms.md  
http://www.scr.md



APROB

Director  
IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”

  
Andrei UNCUȚA  
dr. șt. med., conf. univ.

“ ” 2022

ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

**1. Denumirea ofertei pentru implementare UTILIZAREA COEFICIENTULUI DE MARGINALITATE ÎN CALCULAREA COSTURILOR DE TRATARE A UNUI PACIENT CU GUTĂ**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR ”Timofei Moșneaga”secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**4. Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în faptul că, implemetarea în tratamentul mai multor boli în același timp, care apare ca și comorbiditate la pacienții cu gută, unele dintre servicii apar simultan în mai multe standarde. Aceste servicii medicale pot fi desemnate ca fiind generale (CG). O analiză a costurilor de tratare a gutei și a bolilor asociate arată că CG reprezintă între 5,5 și 29,5% din costul total al tratării fiecărei boli pe an.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** costurile directe pentru tratamentul pacienților cu gută, calculate luând în considerație Protocolul Clinic Național (PCN) și patologia comorbidă, cresc semnificativ odată cu vârsta pacienților: costul mediu pe an al tratamentului gutei la pacienții de vârstă matură a fost de 26.073,85 lei fără și 142.754,94 lei luând în considerare patologia concomitentă, iar la vârstnici 40.321,36 lei și, respectiv,297.003,50 lei.

Vice-director medical  
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr.hab.șt.med., conf.univ.



Alexandru FERDOHLEB



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail: scr@ms.md  
<http://www.scr.md>

**APROB**  
**Director**  
**IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”**  
  
**Andrei UNCUTA**  
dr. șt. med., conf. univ.  
“ ” \_\_\_\_\_ **2022**

**ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

**1. Denumirea ofertei pentru implementare ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ALE GUTEI LA VÂRSTNIC**

**2. Autori: ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.**

**3. Unde și când a fost implementat: IMSP SCR "Timofei Moșneaga" secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.**

**4. Eficacitatea implementării:** dezvoltarea gutei la vârstnici s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele care au fost afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârstnici în articulațiile interfalangiene ale mâinilor a fost prezent la doar 3 persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** Evoluția cronică al artritei (semne persistente de inflamație la nivelul articulațiilor) a fost observat la 61 (30,5%) dintre pacienții incluși în studiu, evoluție recurentă - în 139 (69,5%). dezvoltarea gutei la vârstnici s-a manifestat cel mai adesea prin incidența artritei I MTF, care ar fi putut contribui la un diagnostic anterior al bolii. La vârstnici, articulațiile interfalangiene ale mâinilor au fost semnificativ mai des primele care au fost afectate, iar cronicizarea procesului gutos a avut loc mai devreme. Trebuie remarcat faptul că debutul gutei la vârstnici în articulațiile interfalangiene ale mâinilor a fost prezent la doar 3 persoane, femei și, în toate cazurile, a fost localizat în articulațiile afectate de OA.

**Vice-director medical  
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr.hab.șt.med., conf.univ.**



**Alexandru FERDOHLEB**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail: scr@ms.md  
http://www.scr.md

**APROB**  
**Director**  
**IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”**  
  
**Andrei UNCUȚA**  
dr. șt. med., conf. univ.  
“ ” 2022

**ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

**1. Denumirea ofertei pentru implementare EPIDEMIOLOGIA FACTORILOR DE RISC (HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ) PENTRU GUTĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ**


**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR “Timofei Moșneaga” secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**4. Eficacitatea implementării:** datele obținute demonstrează o legătură între dezvoltarea neobișnuit de precoce a hipertensiunii arteriale și debutul timpuriu al gutei. Vârsta medie a hipertensiunii arteriale de debut la pacienții din grupa I este semnificativ mai mică decât vârsta populației, ceea ce indică necesitatea de a include pacienții tineri care suferă de hipertensiune arterială (HTA) în grupul de risc pentru dezvoltarea gutei. De asemenea, poate indica leziuni renale gutoase precoce cu formarea hipertensiunii arteriale simptomatice, cu mult înainte de manifestarea sindromului articular.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** Vârsta precoce a debutului hipertensiunii arteriale este asociată cu dezvoltarea timpurie a gutei: vârsta medie a hipertensiunii arteriale de debut la pacienții cu dezvoltarea gutei sub vârsta de 59 de ani inclusiv este semnificativ mai mică decât populația (37,4±9,6 ani) și arată că pacienții tineri care suferă de hipertensiune arterială aparțin grupului de risc pentru gută.

**Vice-director medical  
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr.hab.șt.med., conf.univ.**

  
**Alexandru FERDOHLEB**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail:scr@ms.md  
http://www.scr.md

APROB



Director  
IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”

Andrei UNCUȚA  
dr. șt. med., conf. univ.  
2022

ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

**1. Denumirea ofertei pentru implementare APRECIEREA PATOLOGIEI COMORBIDE LA PACIENȚII CU GUTĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med, prof.univ.

**3. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR "Timofei Moșneaga" secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**4. Eficacitatea implementării:** patologiiile frecvente au fost HTA (89%) și urolitiază (76%). Frecvența urolitiază la momentul examinării a fost în mod fiabil mai mare - 76%, în ciuda vârstei mai tinere a reprezentanților săi. DZ2 a fost determinat de 1,6 ori mai des, deși diferențele nu au fost semnificative. Cu toate acestea, la doar 3% dezvoltarea DZ2, a precedat guta.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** dezvoltarea bolilor concomitente în mod natural a precedat mai des guta în grupul II. În ciuda vârstei medii anterioare de debut a gutei în grupa I  $42,9 \pm 9,8$  ani și  $65,5 \pm 4,7$  ani în grupa II, respectiv, ( $p = < 0,1$ ), 44% dintre pacienții din grupa I aveau deja HTA înainte de debutul gutei, de asemenea 13% în grupa I înainte de dezvoltarea gutei sufereau de boală coronariană și 13% din urolitiază

Vice-director medical  
IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,  
dr.hab.șt.med., conf.univ.

Alexandru FERDOHLEB



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
Instituția Medico-Sanitară Publică  
**SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”**

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail:scr@ms.md  
http://www.scr.md



**Director**  
**IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”**

**Andrei UNCUTA**  
dr. șt. med., conf. univ.

“ ” 2022

**ACTUL  
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

**1. Denumirea ofertei pentru implementare CALCULUL COSTURILOR MEDII ALE TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU GUTĂ**

**2. Autori:** ROTARU Larisa, dr.șt.med., conf.univ., GROPPA Liliana, dr. hab. șt. med., prof.univ.

**3. Unde și când a fost implementat:** IMSP SCR “Timofei Moșneaga” secție artrologie, perioada 2018-2022 aa.

**4. Eficacitatea implementării:** rezultatele obținute fac posibilă determinarea costurilor reale ale tratării unui pacient cu gută, depășind semnificativ costurile tratării bolii subiacente. Costul tratării gutei în sine în grupa II a fost de 1,5 ori mai mare decât costurile din grupa I. Luând în considerare patologia concomitentă, costurile la pacienții sub 60 de ani au fost de 5,4 ori mai mari, iar peste 60 de ani - de 7,4 ori..

**5. Rezultatele folosirii metodei:** numărul de servicii a fost determinat în conformitate cu PCN, astfel încât valorile costurilor sunt destul de impresionante, dar acestea includ întreaga cantitate de îngrijire medicală furnizată, inclusiv examinări costisitoare, proceduri, intervenții chirurgicale, utilizarea de medicamente înalt efective

**Vice-director medical**  
**IMSP SCR „Timofei Moșneaga”,**  
**dr.hab.șt.med., conf.univ.**

**Alexandru FERDOHLEB**



Anexa 12. Certificate de inovator





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5945

Pentru inovația cu titlul  
**CALCULUL COSTURILOR MEDII ALE  
TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU  
GUTĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**ROTARU Larisa , GROPPA Liliana**



Data eliberării

08 Septembrie 2022

  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5946

Pentru inovația cu titlul

**EPIDEMIOLOGIA FACTORILOR DE RISC  
(HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ) PENTRU  
GUTĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ROTARU Larisa , GROPPA Liliana**



Data eliberării

08 Septembrie 2022

*[Signature]*  
(Semnătura autorizată)



Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5947

Pentru inovația cu titlul  
**APRECIEREA PATOLOGIEI COMORBIDE  
LA PACIENȚII CU GUTĂ ÎN FUNCȚIE DE  
VÂRSTĂ**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**ROTARU Larisa , GROPPA Liliana**



08 Septembrie 2022

  
(Semnătura autorizată)





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5948

Pentru inovația cu titlul  
**ESTIMAREA PARTICULARITĂȚILOR  
CLINICE ALE GUTEI LA VÂRSTNIC**

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

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**ROTARU Larisa , GROPPA Liliana**



Data eliberării

08 Septembrie 2022

L.S.

(Semnătură autorizată)

## Anexa 13. Diplome de participări



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

# DIPLOMĂ

*Se decernează*

***Dnei Larisa Rotaru***

***Laureat al Concursului „Realizări în publicarea manualelor”***

**pentru lucrarea „Reumatologie și nefrologie” (ed. română și engleză), 2018**

**Autori: Liliana Groppa, Serghei Popa, Larisa Rotaru, Svetlana Agachi, Eugeniu Russu,  
Elena Deseatnicova, Ala Pascari-Negrescu, Boris Sasu, Lia Chișlari, Lealea Chiaburu,  
Daniela Cepoi-Bulgac, Victor Cazac, Lucia Dutca, Dorian Sasu, Iuliana Radu**

**CONGRESUL**  
CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A  
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

**hr**  
HR EXCELLENCE IN RESEARCH



***Chișinău, Republica Moldova***

Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
președinte al Comitetului  
organizatoric al Congresului

Prorector pentru activitate  
de cercetare

*S. Groppa*

**Stanislav Groppa,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
academician al AȘM,  
președinte al Biroului Comitetului  
științific al Congresului



MINISTERUL CERCETĂRII,  
INOVARII ȘI DIGITALIZĂRII



Academy of  
Romanian Scientists  
Academia Oamenilor  
de Știință din România

# DIPLOMA

OF  
**BRONZE MEDAL** is awarded to:  
**EUROINVENT BOOK SALON**

**Liliana Groppa, Serghei Popa, Larisa Rotaru, Svetlana Agachi, Eugeniu Russu,  
Elena Deseatnicova, Ala Pascari-Negrescu, Boris Sasu, Lia Chișlari,  
Lealea Chiaburu, Daniela Cepoi-Bilgac, Victor Cazac, Lucia Dutca,  
Dorian Sasu, Iuliana Radu**

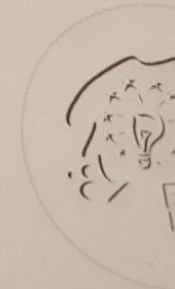
Rheumatology and Nephrology, (textbook, in english)

President of Jury  
Prof.Dr. Constantin LUCA

President of Exhibition  
Prof.Dr. Ion SANDU



May 22, 2021





**EUROINVENT**  
EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION



Academy of  
Romanian Scientists  
Academia Oamenilor  
de Ştiinţă din România

# DIPLOMA



# OF EXCELLENCE

## EUROINVENT BOOK SALON



**GUTA: Noi progrese în diagnosticul și managementul unei afecțiuni vechi**

Larisa ROTARU



May 13, 2023

President of Jury  
Prof.Dr. Constantin LUCA



President of Scientific Committee  
Prof.Dr. Ion SANDU





## 2nd edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2023**



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII



Academia  
de Științe  
a Moldovei



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



# DIPLOMA of GOLD MEDAL

**Is awarded to:** Innovation cycle for gout patients according to age

**Autor/s:** Rotaru Larisa, Groppa Liliana

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova



President of Jury  
Profesor doctor **ISTUDOR Nicolae**

President of Organization Commite  
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,  
Professor **STRATAN Alexandru**

**Vernon | David**



**AR** Asociația  
Investitorilor  
din România  
în Republica Moldova



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



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

# DIPLOMĂ

Se decernează

**Dnei Larisa Rotaru**

pentru prezentarea raportului în plen

„ASPECTE COMORBIDE ÎN GUTĂ”

**CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ ANUALĂ**

**CERCETAREA ÎN BIOMEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE:  
CALITATE, EXCELENȚĂ ȘI PERFORMANȚĂ**



OCTOMBRIE  
**18-20**  
  
**23**

Chișinău, Republica Moldova

Rector

*E. Ceban*

**Emil Ceban,**

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,  
membru corespondent al AȘM,  
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  
Comitetului științific al Conferinței

Expoziția Internațională Specializată

„INFOINVENT”

Ediția a XVIII-a

**DIPLOMĂ**

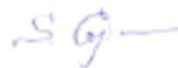
**MEDALIA DE BRONZ**

se acordă  
autorului: Larisa Rotaru

pentru  
Guta: noi progrese în diagnosticul  
și managementul unei afecțiuni vechi



Eugeniu RUSU,  
Președintele  
Comitetului organizatoric



Svetlana COJOCARU,  
Președintele Juriului

22-24 noiembrie 2023,  
Chișinău, Republica Moldova

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnata, Rotaru Larisa, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de postdoctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice.

Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Postdoctorand

Rotaru Larisa

Data

20.03.2024

# CURRICULUM VITAE



## Larisa Rotaru

**Muncă** : Nicolae Testemitanu, 29, MD-2004, Chișinău, Moldova

**E-mail**: [larisa.rotaru@usmf.md](mailto:larisa.rotaru@usmf.md) **Telefon**: (+373) 205590

**Gen**: Feminin **Data nașterii**: 04/10/1974 **Cetățenie**: moldoveană

### EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

- [ 2011 – 2021 ] **Șef de studii Disciplina de Reumatologie și Nefrologie**  
*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 2011 – 2022 ] **Cercetător științific superior în Laboratorul de Reumatologie**  
*IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 2014 – 2021 ] **Medic reumatolog, categoria superioară**  
*Centrul Medical "TerraMed"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 2009 – 2011 ] **Conferențiar universitar, d.ș.m., Catedră Medicină Internă a Facultății de Perfecționare a medicilor**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 2007 – 2009 ] **Asistent universitar, d.ș.m., Catedră Medicină Internă a Facultății de Perfecționare a medicilor**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 1992 – 1998 ] **Asistenta medicală**  
*IMSP Spitalul Clinic Republican pentru copii "Emilian Coțaga"*  
**Localitatea**: Chișinău  
**Țara**: Moldova
- [ 2018 – În curs ] **Medic reumatolog, categoria superioară**  
*Centrul Medical „Doctor Lica”*  
**Țara**: Moldova



[ 2011 – În curs ] **Conferențiar universitar, Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*  
Țara: Moldova

## EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

---

[ 1989 – 1992 ] **Facultatea "Asistenta medicală"**

*Colegiul Republican de Medicină*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 1992 – 1998 ] **Facultatea "Medicină generală"**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 1998 – 2001 ] **Studii în Rezidențiat, specialitatea "Medicină Internă", Catedră Medicină Internă a Facultății de Perfecționare a medicilor**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 2001 – 2003 ] **Studii în Secundariatul clinic, specialitatea "Reumatologie", Catedră Medicină Internă a Facultății de Perfecționare a medicilor**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 2003 – 2007 ] **Studii în Doctorantură, Specialitatea "Reumatologie și Cardiologie", Catedră Medicină Internă a Facultății de Perfecționare a medicilor**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 2007 ] **Susținerea tezei de Doctor în științe medicale, tema: "Artrita reumatoidă: corelații psihosomatice"**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Localitatea: Chișinău

Țara: Moldova

[ 2009 ] **Stagierea în domeniul Reumatologiei**

*Clinica Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din or. Cluj-Napoca*

Localitatea: Cluj-Napoca



## REȚELE ȘI AFILIERI

- [ 2003 - În curs ] **Membrul Ligii de combatere a Maladiilor Reumatice din Republica Moldova**
- [ 2006 - În curs ] **Membrul Asociației de Reumatologie din Federația Rusă**
- [ 2007 - În curs ] **Membrul Societății pe Medicină Internă din Republica Moldova**
- [ 2009 - 2011 ]  
**Lider sindicatelor la Catedra Medicină Internă Nr. 1, FR și SC, USMF "Nicolae Testemitanu"**
- [ 2011 - În curs ] **Membrul Asociației Euro-Asiatic de Reumatologie**
- [ 2014 - În curs ] **Membrul Asociației Urologilor-Nefrologilor din Republica Moldova**
- [ 2014 - 2020 ]  
**Membrul Seminarului Științific de Profil la specialitatea Reumatologie, IP USMF "Nicolae Testemitanu"**
- [ 2004 - În curs ] **Membrul Societății Române de Reumatologie**
- [ 2010 - În curs ] **Membrul European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)**

## PROIECTE

### Proiecte

- [ 01/01/2017 - 31/12/2017 ]  
**Implementarea metodei de capilaroscopie in vivo a pliului unghial pentru diagnosticul precoce a maladiilor difuze a țesutului conjunctiv în Republica Moldova.**
- [ 01/01/2016 - 31/12/2017 ]  
**Depistarea precoce a sinovitelor proliferative din artritele inflamatorii cu ajutorul ultrasonografiei articulare în diverse regiuni ale Republicii Moldova**
- [ 2015 - 2019 ]  
**Particularitățile clinico-evolutive și de diagnostic ale maladiilor articulare inflamatorii în Republica Moldova**
- [ 2020 - 2022 ]  
**Epidemiologia, factorii de risc, diagnosticul precoce, evoluția, particularitățile de tratament și metodele de profilaxie a spondiloartritelor seronegative în Republica Moldova**

## CERTIFICĂRI

- [ 2001 - În curs ] **100 certificate de participare**

## RECENZENT ÎN REVISTĂ ȘTIINȚIFICĂ

- [ 2022 - În curs ] **Recenzent în revistă științifică „Folia Medica”, Plovdiv, Bulgaria**  
Link: <https://foliamedica.bg/>



Țara: România

[ 01/03/2010 – 30/06/2010 ]

**Studii la Postdoctorat în reumatologie "Eugen Ionescu"**

*Clinica Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" din or. Cluj-Napoca*

Localitatea: Cluj-Napoca

Țara: România

[ 2015 ]

**Stagierea în domeniul Nefrologiei**

*Clinica Nefrologie, Universitatea de Medicină din or. Craiova*

Localitatea: Craiova

Țara: România

[ 2022 – 2024 ]

**Studii la Postdoctorat Priorității strategice: Sănătate, înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 22.00208.8007.02/PD I**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

**COMPETENȚE LINGVISTICE**

Limbă(i) maternă(e): română , rusă

Altă limbă (Alte limbi):

**engleză**

COMPREHENSIUNE ORALĂ B2 CITIT B2 SCRIS B2

EXPRIMARE SCRISĂ B2 CONVERSAȚIE B2

*Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat*

**PUBLICAȚII**

**Publicații**

Din 2000 – în prezent

170 publicații în revistele naționale și internaționale