

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

Д-р АЛЕКСАНДЪР АЛЕКСАНДРОВ КОПЧЕВ

ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА БИОЛОГИЧНИТЕ СРЕДСТВА ПРИ
ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”

Докторска програма – “Ревматология”
Професионално направление – 7.1 Медицина
Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт

Научен ръководител:
доц. д-р Симеон Монов, д.м.

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 117 стандартни машинописни страници. Съдържа 22 таблици и 42 фигури. Литературната справка включва 188 заглавия, едно от които на кирилица. Във връзка с дисертационния труд са направени 5 публикации, една от която в чуждестранно списание, 1 участие в български форуми (конгреси и конференции).

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет при Катедрата по вътрешни болести към Медицински университет-София, проведен на 11 април 2017 г.

Публичната защита ще се проведе на 26 септември 2017 г. от 13:00 часа в Аудиторията на УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ ЕАД - София, пред научно жури, определено със заповед на Ректора на МУ-София, №РК36-1107/07.07.2017 г.

Научно жури

Председател:

Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн – вътрешен член, рецензия

Членове:

Доц. д-р Симеон Валентинов Монов, дм - вътрешен член, становище

Проф. д-р Анастас Згуров Баталов, дм – външен член, рецензия

Проф. д-р Стоянка Георгиева Владева, дм – външен член, становище

Доц. д-р Николай Георгиев Николов, дм – външен член, становище

Резервни членове:

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дм – вътрешен член

Проф. д-р Мария Стоянова Панчовска-Мочева, дм – външен член

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет-София, и са на разположение в Секретариата на Катедрата по вътрешни болести на Медицински факултет: УМБАЛ “Александровска”, бул. „Г. Софийски“ №1.

Съдържание

1. Използвани съкращения.....	3
2. Увод	5
3. Цел и задачи на дисертационния труд.....	7
4. Материали и методи	8
5. Резултати	15
6. Обсъждане	51
7. Изводи	58
8. Приноси	59

1. Използвани съкращения

ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
BSA	Body Surface Area
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
CPDAI	Composite Psoriatic Disease Activity Index
CRP	C-reactive protein
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DAS28	Disease Activity Score in 28 Joints
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
LDI	Leed's Dactylitis Index
LEI	Leed's Enthesitis Index
MCS	Ментално функциониране - компонента на SF-36
MDA	Minimal Disease Activity
MMP-3	Matrix metalloprotease 3
mNAPSI	The modified Nail Psoriasis Severity Index
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PCS	Физикална функция - компонента на SF-36
PhGA	Physician Global Assessment
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
PtGA	Patient's Global Assessment
PtPain	Patient's Pain
SCS	Социално функциониране - компонента на SF-36
SF-36	36-Item Short Form Survey
TNF	Tumor necrosis factor
VAS	Visual Analogue Scale
VEGF	Vascular endothelial growth factor
AC	Анкилозиращ спондилит
бБМАРЛ	Биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства

БМАРЛ	Болест-модифициращи антиревматични лекарства
ксБМАРЛ	Конвенционални синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства
МТХ	Methotrexate
ПсА	Псориатичен артрит
РА	Ревматоиден артрит
тсБМАРЛ	Таргетни синтетични болест-модифициращи антиревматични лекарства

2. Увод.

Псориастичният артрит (ПсА) е хронично автоимунно заболяване, което поражда периферните стави и аксиалния скелет, но има и редица извънставни прояви – ентезит, дактилит, кожно, нокътно засягане, увеит. Принадлежи към групата на серонегативните спондилоартропатии. Около една трета от пациентите с кожно засягане (плаков, гутатен, пустулозен, еритродермен, инверсен тип) имат пораждаване на мускуло-скелетната система.

Комплексната клинична картина прави оценката на болестната активност и ефекта от терапията трудна, поради което първоначално са се използвали индексите, установени за ревматоиден артрит. През последните две десетилетия интензивно се разработват нови препарати за лечение на ПсА – биологични болест-модифициращи антиревматични средства (бБМАРЛ) и таргетирани синтетични болест-модифициращи антиревматични средства (тсБМАРЛ), което налага създаването и внедряването на специфични за ПсА индекси за активност и терапевтичен отговор, обхваща всички клинични аспекти на болестта. Активно се търсят биомаркери (серумни, синовиални, генетични и др.), които да улеснят диагнозата, оценката на болестната активност и повлияването от приложената терапия, както и за прогнозиране на рентгенографските промени. С всички тези задачи се занимават две групи, включващи мултидисциплинарни екипи - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – (GRAPPA) и Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT).

Към началото на 2017 г. за лечение на ПсА в Европейския съюз са одобрени следните биологични средства – etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab – блокери на тумор-некротизиращ фактор алфа (анти-TNF- α); ustekinumab – блокер на общата p40 субединица на интерлевкин (IL)-12/23; secukinumab – насочен към IL-17A. Всички тези молекули се различават по своята структура, като общото между тях е, че са насочени срещу ключови провъзпалителни пътища на болестния процес. Поради високата цена на тези препарати, селектирането на пациентите, подходящи за лечение, точната оценка на ефективността както върху клиничните показатели, така и върху

перцепцията на пациента за болестта и ефекта от терапията, са от изключителна важност. Интерес представлява и ефектът на биологичните молекули върху някои молекулярни биомаркери, отразяващи патогенетичния процес.

Изключителен принос за познанието за болестта в тази област в българската ревматологична общност има д-р Даниела Димитрова, но сравнително оскъдни са изследванията, които съпоставят различни аспекти от качеството на живот на пациента, многообразните прояви на заболяването, лекувани с биологична терапия. Няма много данни относно представянето на внедрените през последните години клинични индекси и пациентски въпросници в рутинната клинична практика, няма и биомаркери, които да са валидизирани за българската популация.

Настоящият дисертационен труд се фокусира именно върху разнообразието на псориатичния артрит, върху субективното мнение на пациента и оценката на лекаря за болестта и влиянието на биологичните средства върху тези фактори.

3. Цел и задачи на дисертационния труд

3.1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се оцени терапевтичният ефект на биологичните средства при пациенти с псориатичен артрит от реалната практика чрез клинични показатели, качество на живот и болестни биомаркери и да се установи връзката между различните инструменти за оценка

3.2. Задачи

3.2.1. Да се оцени качеството на живот и инвалидизация при нелекуваните (наивни) и лекуваните с анти-TNF, анти-IL12/23 и methotrexate пациенти с ПсА.

3.2.2. Да се оценят клиничните показатели (периферен артрит, аскиално засягане, кожно засягане, ентезит, дактилит) при нелекувани и лекувани с анти-TNF и анти-IL-12/23 и methotrexate пациенти с ПсА.

3.2.3. Да се оценят индексите за активност – DAS 28, DAPSA, CPDAI, PASDAS при дефинираните групи.

3.2.4. Да се установят и сравни броят на пациентите, постигнали ремисия по DAS28, DAPSA, CPDAI, както и минимална болестна активност (MDA).

3.2.5. Да се установят пациентите постигнали добър, умерен или лош EULAR DAS 28 отговор от терапията.

3.2.6. Да се изследват нивата на следните серумни биомаркери – С-реактивен протеин (CRP), съдов епителен растежен фактор (VEGF), матриксна металопротеиназа 3 (MMP-3), хрущялен олигомерен матриксен протеин (COMP) и да се оцени връзката им с терапията, клиничните показатели и качеството на живот на пациенти с ПсА от българската популация.

3.2.7. Да се тестват нови визуални аналогови скали за оценка на пациента относно за терапевтичното повлияване на мускулоскелетните и кожни симптоми – връзка с клинични показатели и ремисия.

4. Материали и методи

4.1 Пациенти

В настоящото изследване са включени 142 пациенти, изпълняващи следните включващи критерии:

1. Поставена диагноза псориатичен артрит по CASPAR критериите от 2006 г
2. Липса на други възпалителни ставни заболявания, системни заболявания на съединителната тъкан, клинично проявени дегенеративни ставни заболявания.
3. Липса на значими съпътстващи заболявания като неконтролиран захарен диабет тип 1 или 2, изострена сърдечна недостатъчност, симптоматична исхемична болест на сърцето, състояние след мозъчен инсулт и др.
4. Да не приема системни кортикостероиди и да не са приемани НСПВС в рамките на 24 ч преди прегледа
5. Съгласие за доброволно участие в изследването

Пациентите са разделени в 6 терапевтични групи – нелекувани (наивни), приемащи анти-TNF терапия, (adalimumab, etanercept и infliximab), лекувани с анти-IL-12/23 препарат – ustekinumab, лекувани с methothrexate.

4.2. Клинични методи

Направена е оценка за следните клинични прояви на болестта: периферен и аксиален артрит, кожно и нокътно засягане, ентезит и дактилит.

4.2.1. Оценка на периферен артрит:

▪ DAS 28-CRP (Disease Activity Score in 28 joints):

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{(\text{болезнени стави от 28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{оточни стави от 28})} + 0.36 \times \ln(\text{CRP mg/l}+1) + 0.014 \times \text{глобална оценка на пациента за болестта} + 0.96.$$

Според стойностите на DAS-28-CRP заболяването се класифицира като заболяване с:

- висока болестна активност при DAS-28-CRP > 5.1;
- умерена болестна активност при DAS-28-CRP > 3.2 и < 5.1;
- ниска болестна активност при DAS-28-CRP > 2.6 и < 3.2
- ремисия при DAS-28-CRP < 2.6,

Проследени са стойностите на DAS28 преди и след започване на терапията със сБМАРЛ и бБМАРЛ, като за оценка на терапевтичния отговор са използвания критериите на EULAR. (табл.1)

DAS28 подобрение →	> 1.2	> 0.6 и ≤ 1.2	≤ 0.6
Настоящ DAS28↓			
≤ 3.2	добър отговор	умерен отговор	липса на отговор
> 3.2 и ≤ 5.1	умерен отговор	умерен отговор	липса на отговор
> 5.1	умерен отговор	липса на отговор	липса на отговор

Табл. 1. Критерии на EULAR за DAS 28 терапевтичен отговор по AM van Gestel и сътр. (*Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998; 41: 1845- 50*)

▪ **DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis)**

Брой оточни стави (0-66) + брой болезнени стави (0-68) + PtGA (VAS; 0- 10) + оценка на пациента за болка (VAS; 0-10) + CRP (mg/dl; 0-10).

Според стойностите на DAPSA заболяването може да се класифицира както следва:

- в ремисия при $DAPSA \leq 4$;
- с ниска болестна активност при $DAPSA > 4$ и ≤ 14 ;
- умерена болестна активност при $DAPSA > 14$ и ≤ 28 ; и
- висока болестна активност при $DAPSA > 28$

4.2.2. Оценка на аксиално засягане

Аксиалното засягане е измерено чрез Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). По високите стойности на BASDAI се свързват с по-висока активност на гръбначното заболяване.

4.2.3. Кожно засягане

- PASI (Psoriasis Severity Skin Index)

Чрез специален електронен калкулатор са измерени степента на еритем, индурация и десквамация в 4 телесни области – глава, туловище, горни и долни крайници, като крайният резултат е една стойност. Колкото по-висока е тази стойност, толкова е по-висока степента на кожно ангажиране.

- BSA (Body Surface Area)

Измерена е площта на кожното ангажиране по приетото правило, че 1 длан на пациента е равна на 1% от телесната повърхност.

4.2.4 Нокътно засягане

- mNAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)

Точковидните депресии се градира от 0 до 3 въз основа на броя им, а роненето и онихолизата – от 0 до 3 според процента на засягане. Тресковидните кръвоизливи, левконихията, червените точки в лукулата, дисхромията тип мастна капка и хиперкератозата получават 0 или 1 точка в зависимост от наличието или отсъствието им. Всеки нокът получава оценка от 0 до 13.

4.2.5. Ентезит.

- LEI (Leeds Enthesitis Index)

Следните ентезеални точки се натискат със сила 4 kg/cm^2 (такъв натиск се установява при избледняване на нокътното легло на изследвания): латерални епикондили на хумеруса, медиални кондили на

фемура, ентезата на ахилесовото сухожилие за калканеуса. Наличието на болката се скорира с 1, а липсата - с 0, LEI варира от 0 до 6.

4.2.6. Дактилит

- LDI (Leeds Dactylitis Index)

Използван е дактилометърът на Leeds, като обиколката на дактилитните пръсти се сравняват с контралатералния пръст или с таблица, ако е засегнат и контралатералният пръст. Болката при натиск е степенувана от 0 до 3: 0 - няма болка, 1 – пациентът докладва за болка; 2 – пациентът прави гримаса от болката; 3 – пациентът отдръпва пръста си. Оценката за всеки пръст се изчислява по формулата: $\{[(A/B) - 1] \times 100\} \times C$, където А е засегнат пръст; В- незасегнат пръст (или таблица с нормални стойности); С – болка при натиск на пръста. Крайната оценка е сума от оценката за отделните пръсти

4.2.7. Композитни индекси.

- Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI)

Описанието и изчисляването на индекса е взето от оригиналната статия. Ремисия се дефинира при $CPDAI \leq 2$

- Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS)

Индексът се изчислява по следната формула:

$$PASDAS = 0.18 \sqrt{PGA} + 0.159 \sqrt{PtGA} - 0.253 \times \sqrt{SF36-PCS} + 0.101 \times LN(\text{брой оточни стави} + 1) + 0.048 \times LN(\text{брой болезнени стави} + 1) + 0.23 \times LN(\text{брой болезнени пръсти с дактилит} + 1) + [0.102 \times LN(CRP + 1) + 2] \times 1.5,$$

където LN е нормален логаритъм, а SF-36-PCS – физикална компонентна скала на SF-36.

- Минимална болестна активност.

За да се каже, че даден пациент е постигнал минимална болестна активност, той трябва да е постигнал 5 от следните 7 критерии: брой болезнени стави ≤ 1 , брой оточни стави ≤ 1 ; PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 ; оценка на болката от пациента по VAS ≤ 15 ; оценка на глобалната активност на заболяването от пациента ≤ 20 , HAQ ≤ 0.5 , брой болезнени ентезни точки ≤ 1 .

4.3 Въпросници и визуални аналогови скали

За оценка на инвалидизацията и качеството на живот са използвани следните въпросници и скали:

4.3.1. Визуална аналогова скала (VAS 100 mm)

Визуална аналогова скала за оценка на болката (PtPain) и глобалната болестна активност (PtGA) от страна пациента. Ниските стойности съответстват на по-слаба болка/по-слаба активност, а по-високите – на по-силна болка/активност на заболяването.

Визуална аналогова скала за оценка от страна на пациента за ефекта от терапията върху мускулоскелетните (VAS-Th-J) и кожните симптоми (VAS-Th-S). По-ниските стойности съответстват на незадоволителен ефект, а по-високите – с по-добър ефект. Въпросите са дефинирани последния начин:

а) при пациентите на биологична терапия:

„Как оценявате ефекта на биологичната терапия върху мускулоскелетните оплаквания?“

„Как оценявате ефекта на биологичната терапия върху кожните оплаквания?“

б) при пациентите на монотерапия с MTX:

„Как оценявате ефекта на терапията с метотрексат върху мускулоскелетните оплаквания?“

„Как оценявате ефекта терапията с метотрексат върху кожните оплаквания?“

4.3.2. Short Form 36 (SF-36) въпросник версия 2.0.

Определя качеството на живот в няколко сфери: физикална функция, болка, жизненост, социална функция, ментална функция, общи перцепции за здравния статус, физикални и емоционални проблеми, като ниските стойности се свързват с по-лоша перцепция спрямо по-високите.

4.3.3. Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)

HAQ-DI представлява въпросник за болката и инвалидизацията от заболяването. По-високите стойности се свързват с по-висока степен на инвалидизация.

4.3.4. Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Въпросникът се състои от 10 въпроса, като крайната оценка варира от 0 до 30. По-високите стойности са свързани с по-изразено влияние на кожното заболяване върху качеството на живот.

4.3.5. Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL)

Въпросникът включва 20 въпроса. По-високата оценка се свързва с по-лошо качество на живот.

4.3.6. Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Въпросникът включва 18 въпроса. По-високата оценка се свързва с по-лошо качество на живот.

4.4. Лабораторни методи

След попълване на информирано съгласие от участниците (пациенти и здрави контроли) се взима 5 мл венозна кръв в епруетка с клот активатор и полимерен гел. След престояване на температура 37 °C за 10 min, кръвта се центрофугира на 5000 оборота/min за 10 min. Чрез микропипета серумът се отделя в епруетки тип „Епендорф” и се съхранява на -80.0 градуса °C.

При пациентите и здравите контроли са анализирани серумните нива на следните биомаркери:

4.4.1. С-реактивен протеин (CRPLX, C-Reactive Protein (Latex), Roche Diagnostics GmbH) - използван е принципът турбидиметричен анализ с частици; референтни стойности: норма <6mg/l;

4.4.2. Съдов епителен растежен фактор (Vascular Endothelial Growth Factor-A , VEGF-A) – използван е принципът Sandwich ELISA (Platinum ELISA, eBioscience);

4.4.3. Матриксна металопротеинза 3 (Matrix Metalloproteinase 3, MMP 3– използван е принципът Sandwich ELISA (Platinum ELISA, eBioscience)

4.4.4. Хрущялен олигомерен матриксен протеин (Cartilage Oligomeric Matrix Protein, COMP) – използван е принципът Sandwich ELISA (Human Cartilage Oligomeric Protein ELISA, BioVendor)

4.5. Статистически методи

За статистическата обработка на данните е използван SPSS v20 и следните статистически методи:

4.5.1 Дескриптивна статистика

- Честоти – проценти (%), брой (n);
- средна стойност (mean) със стандартно отклонение – (standard deviation- SD);
- χ^2 тест
- медиана, интерквartilна област, минимум, максимум,
- тест за нормалитет на Shapiro-Wilk;

4.5.2. Непараметрични тестове

- Корелация по Spearman;
- Kruskal-Wallis H-тест, с post-hoc анализ по Dunn-Bonferroni
- Mann-Whitney U-тест

4.5.3 Параметрични тестове:

- One-way ANOVA с post-hoc Tukey тест.
- Корелация по Pearson.
- Independent samples T-test

За ниво на значимост α е избрана стандартната стойност 0.05.

5. Резултати

Включени са 78 мъже и 64 жени на средна възраст 54.46 г (SD 12.797). Демографските данни на пациентите са представени в таблица 2, а основните данни за заболяването – в таблица 3.

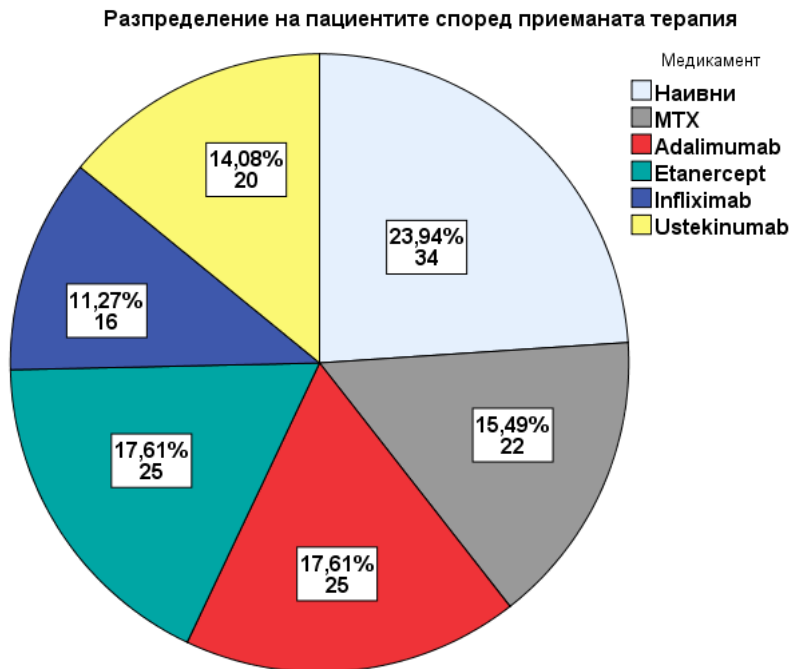
Демографска характеристика на пациентите	
Пол	Мъже: 78 (54.9%); Жени: 64 (45.1%)
Средна възраст:	54.46 г (SD 12.797)
Етническа принадлежност:	Българи: 129 (90.8%); Турци: 10 (7%); Роми: 3 (2.1%)

Табл. 2. Основни демографски данни за пациентите.

Основни данни за заболяването	
Средна давност на ПсА	12.56 г. (SD 8.43).
Начало кожно/муск.-скелетно засягане	кожното заболяване предхожда ставното – n=112 (78.9%) ставното заболяване съвпада или предхожда кожното – n=30 (21.1%)
Основен фенотип	Полиартрит n=77 (57.63%) Олигоартрит n=55 (38.73%) Спондилит n=8 (5.63) * * рентгенови или анамнестични данни за спондилит n=57 (40.1%)

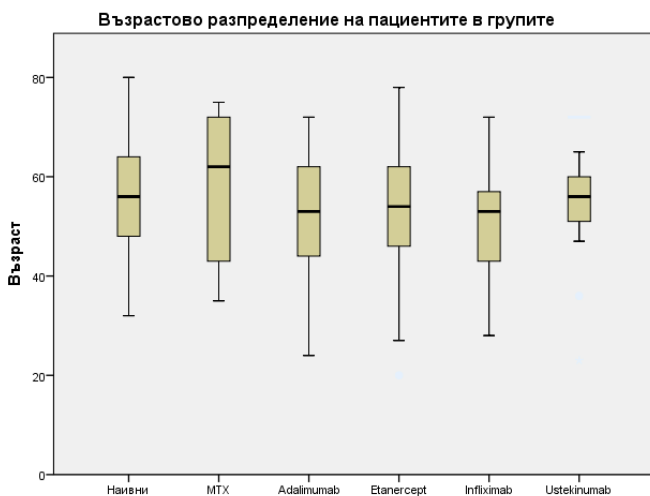
Табл. 3. Основни данни за заболяването.

С монотерапия с methotrexate са лекувани 22 (15.49%) пациенти, с etanercept – 25 (17.61%) пациенти, с adalimumab – 25 (17.61%) пациенти, с infliximab – 16 (11.27) пациенти, а с ustekinumab – 20 (14.08%) пациенти. Нелекувани са 34 (23.94%) от пациентите (фиг. 1).



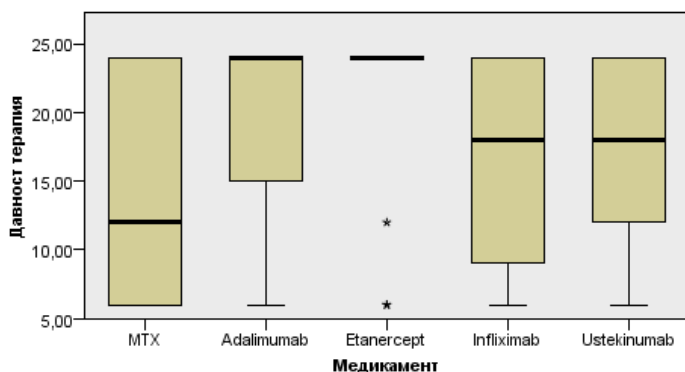
Фиг. 1. Разпределение на пациентите по групи.

Не се установява сигнификантна разлика във възрастта на пациентите в шестте групи ($H(2) = 5.156, p=0.397$) (фиг. 2).



Фиг. 2. Възрастово разпределение в групите.

При анализ на продължителността на провежданата терапия се установява, че тя се различава сигнификантно между групите ($H_2(2) = 18.190$; $p=0.001$) - значително по-голяма при лекуваните с etanercept спрямо MTX ($p=0.001$), ustekinumab ($p= 0.025$) и infliximab ($p=0.047$) (фиг. 3).



Фиг. 3. Давност на терапията при отделните групи (в месеци).

Methotrexate е прилаган при 51.2% (n=44) от лекуваните с биологична терапия, като разпределението в отделните групи е представено на табл. 4.

			Метотрексат	
			Не	Да
Медикамент	Adalimumab	Брой	10	15
		%	40.0%	60.0%
	Etanercept	Брой	13	12
		%	52,0%	48,0%
	Infliximab	Брой	4	12
		%	25,0%	75,0%
	Ustekinumab	Брой	15	5
		%	75,0%	25,0%
Общо		брой	42	44
		%	48,8%	51,2%

Табл. 4. Употреба на МТХ в при лекуваните с биологични средства.

При ustekinumab групата бе установен сигнификантно по-малък процент пациенти, употребяващи methotrexate, спрямо лекуваните с анти-TNF препарат ($\chi^2=7.139$, $p=0.008$). Такава разлика не бе открита между отделните групи пациенти, лекувани с анти-TNF препарати ($p=0.236$).

Средната доза на МТХ е представена на табл. 5. Бе установена сигнификантно по-ниска средна доза при лекуваните с ustekinumab спрямо тези с анти-TNF (MD -4.9038 mg, $p=0.003$). Статистически значима разлика в средната доза МТХ не бе открита между отделните пациенти, лекувани с анти-TNF ($F=1.039$, $p=0.360$)

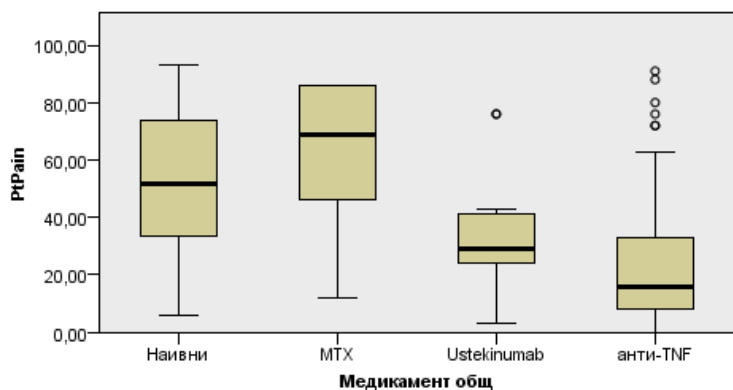
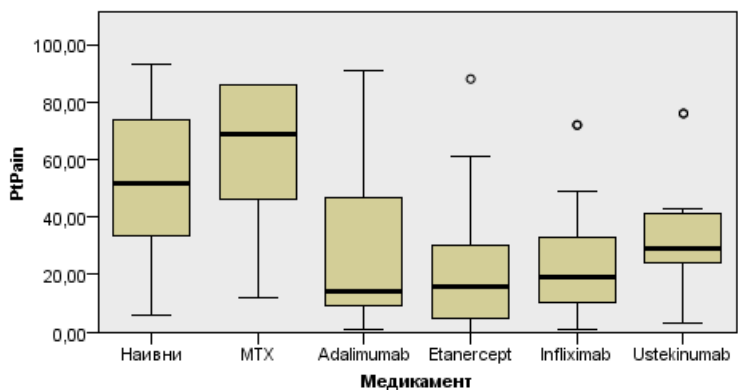
Медикамент	Mean	N	Std. Deviation
MTX	16.136	22	2.5269
Adalimumab	7.500	25	7.2529
Etanercept	5.625	25	6.7667
Infliximab	8.906	16	7.7979
Ustekinumab	2.250	20	4.9934
Средна доза на MTX сред приемащите MTX	13.106	66	5.2084

Табл. 5. Средна доза на MTX в групите.

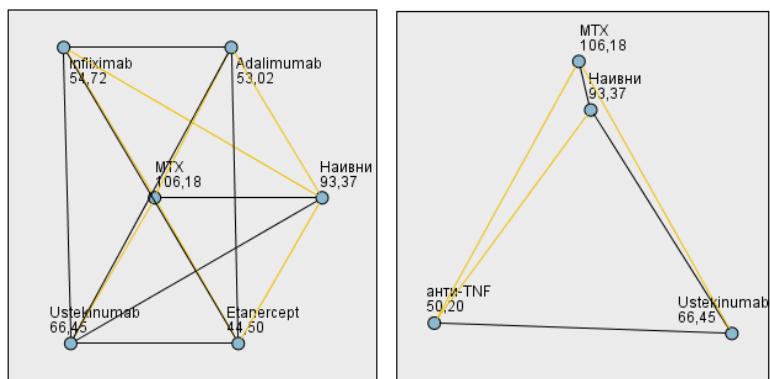
Направен бе анализ на оценката на пациента за болката и активността на заболяването (PtPain, PtGA), както и на различните въпросници за ивалидизация и качество на живот (HAQ-DI, SF-36, BASDAI, DLQI, PsAQoL). Установяват междугрупови статистически значими разлики за всички изследвани показатели (съотв. $H(2) = 44.047$, $p < 0.001$ за PtPain, $H(2) = 43.950$, $p < 0.001$ за PtGA, $H(2) = 19.351$, $p = 0.002$ за HAQ-DI, $H(2) = 25.779$, $p < 0.001$ за BASDAI, $H(2) = 16.356$, $p = 0.006$ за DLQI и $H(2) = 28.359$, $p < 0.001$ за PsAQoL), поради което е проведен post-hoc анализ по Dunn-Bonferoni.

5.1. PtPain и PtGA

Статистически значими разлики се установяват между шестте групи за PtPain (фиг.4), като последващ post-hoc анализ (фиг.5) демонстрира сигнификантно по-ниски стойности при пациентите лекувани с анти-TNF спрямо лекуваните с MTX и наивните пациенти ($p < 0.05$ при всички двойки пациенти - anti-TNF-MTX и anti-TNF-нелекувани), както и между etanercept спрямо ustekinumab ($p=0.001$).

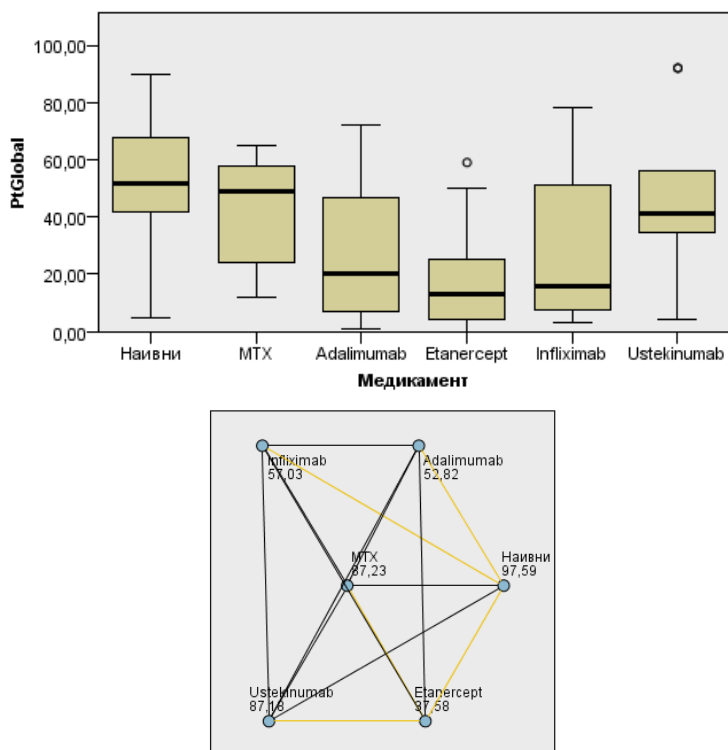


Фиг.4. Оценка на пациента за болката (PtPain) при различните групи.



Фиг. 5. Post-hoc сравнение на PtPain между различните пациенти.

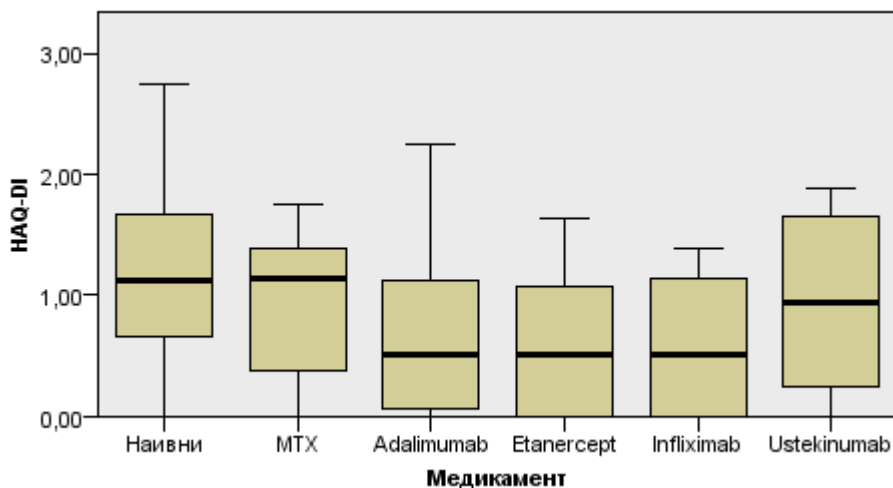
Аналогични резултати се установяват и при анализа на глобалната оценка на пациента за заболяването при отделните групи (фиг. 6). Сигнификантно по-ниски нива се установяват при лекуваните с etanercept спрямо наивните ($p<0.001$), лекуваните с MTX ($p=0.001$) и ustekinumab ($p=0.001$). При пациентите, приемащи adalimumab, се наблюдават по-ниски нива на PtGA спрямо наивните пациенти ($p=0.001$) и лекуваните с MTX ($p=0.06$) и ustekinumab ($p=0.08$), като последните две стойности не достигат статистическа достоверност. При infliximab статистически значима разлика се открива спрямо наивните пациенти ($p=0.017$).



Фиг.6. Глобална оценка на пациента за заболяването.

5.2. HAQ-DI

При оценката на HAQ-DI се открива (фиг. 7) статистически значима разлика между пациентите, лекувани с etanercept ($p=0.007$) и infliximab ($p=0.029$) от една страна и нелекуваните пациенти от друга; при adalimumab спрямо нелекувани пациенти разликата не достига статистическа значимост ($p=0.07$). Не се установи сигнификантна разлика между останалите терапевтични групи и нелекуваните пациенти.



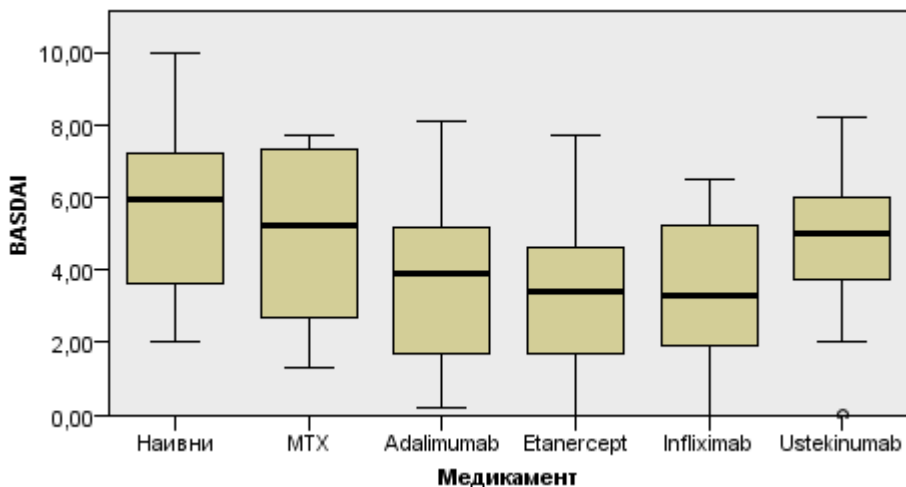
Фиг. 7. Сравнение на HAQ-DI между отделните групи.

5.3. BASDAI

Тъй като BASDAI включва и въпроси за периферните ставни прояви, бяха сравнени стойностите му между пациентите с анамнестични и/или образни данни за спондилит. Установиха се сигнификантно по-високи стойности при пациентите с аксиално засягане, независимо основния фенотип ($U=2960$; $p=0.04$).

При анализа бяха установени сигнификантно по-ниски стойности на BASDAI при пациентите, получаващи adalimumab ($p=0.011$), etanercept ($p=0.01$) и infliximab ($p=0.024$), спрямо наивните пациенти.

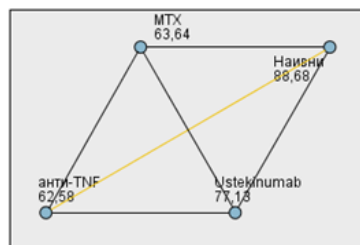
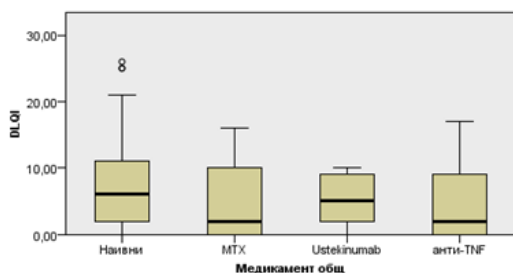
(фиг. 8). Аналогична зависимост не се откри при сравнение на наивните пациенти с тези лекувани с MTX и ustekinumab.



Фиг.8. BASDAI по групи.

5.4. DLQI

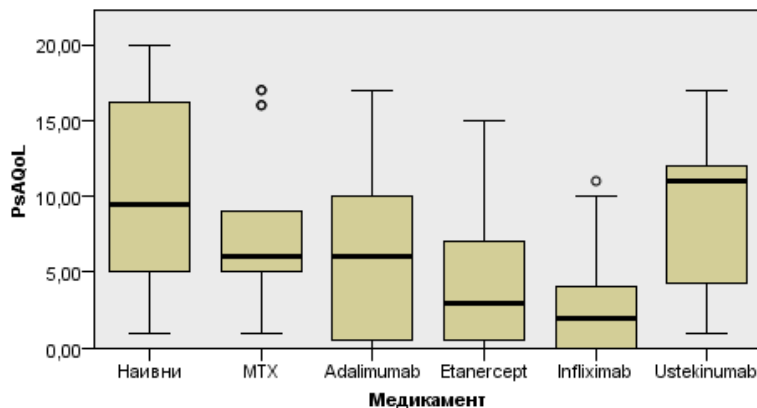
При оценката на DLQI статистически значима разлика се установява единствено между лекуваните с infliximab и наивните пациенти ($p=0.02$), като при групиране на пациентите, лекувани с анти-TNF, разликата между тази група и наивните пациенти остана статистически значима ($p=0.015$) – фиг. 9.



Фиг. 9. Оценка на DLQI при отделните групи.

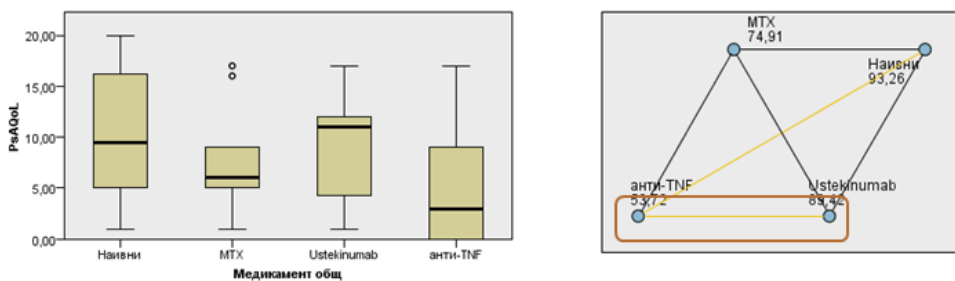
5.5. PsAQoL

При анализ на PsAQoL се установяват значимо по-ниски стойности на показателя при пациентите, приемащи etanercept и infliximab спрямо наивните и лекуваните с ustekinumab пациенти. (Inf-Ust, $p=0.09$; Inf-Наив, $p=0.001$, Eta-Ust, $p=0.041$; Eta-Наив., $p=0.002$) При adalimumab има тенденция към по-ниски нива спрямо нелекуваните пациенти ($p=0.065$) – фиг. 10.



Фиг. 10. Оценка на PsAQoL между групите (анти-TNF са отделно).

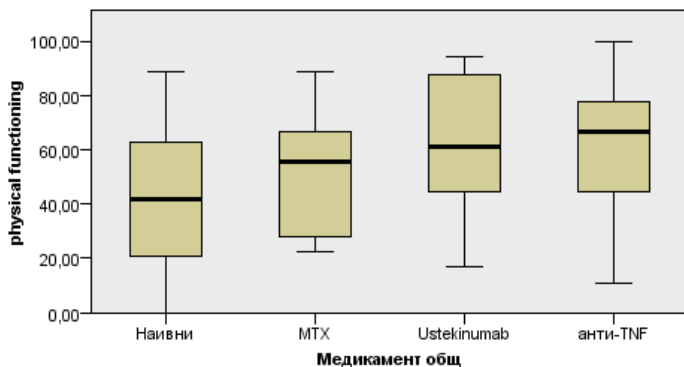
Ако се отчитат всички лекувани с анти-TNF пациенти, разликата между тази група и лекуваните с ustekinumab и наивните пациенти остава (фиг. 11).



Фиг. 11. Оценка на PsAQoL между групите (анти-TNF са в обща група).

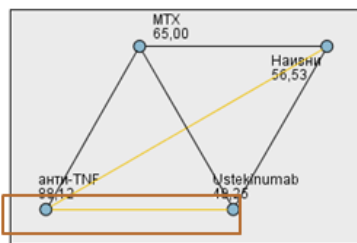
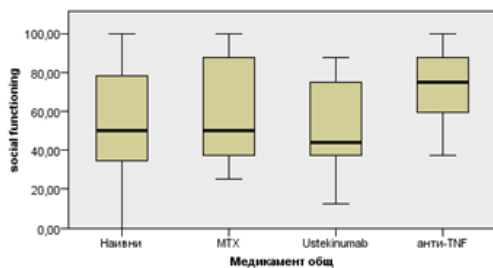
5.6. SF-36

Бе направен анализ на пациентите по няколко от частите на SF-36 – физикална компонента (PCS), социално функциониране (SCS) и ментално здраве (MCS). Установяват се сигнификантно по-високи стойности за PCS при лекуваните с anti-TNF спрямо наивните пациенти ($p<0.001$) и тенденция към такива за ustekinumab ($p=0.065$) – фиг. 12.

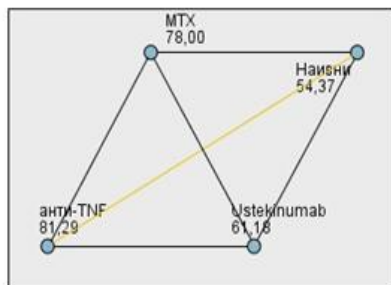
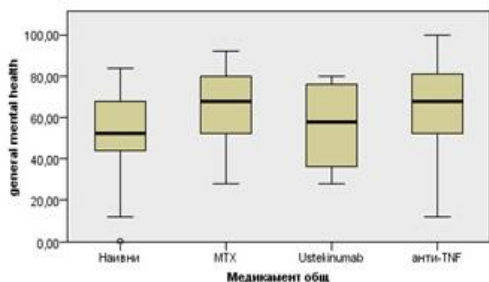


Фиг. 12. Сравнение на физикалната функция (SF-36).

При SCS и MCS (фиг. 13 и 14) се получават същите статистически значими резултати – по-високи стойности при лекуваните с анти-TNF спрямо наивните пациенти ($p=0.011$; $p=0.001$). При SCS се установиха още сигнификантно по-високи стойности при лекуваните с анти-TNF спрямо ustekinumab ($p=0.001$)



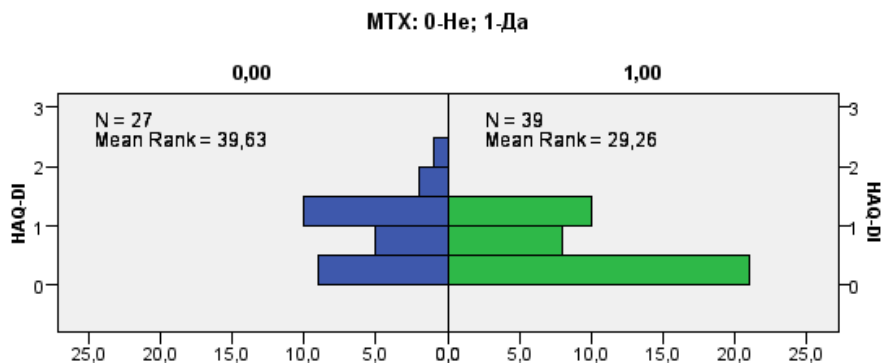
Фиг. 13. Сравнение на SCS.

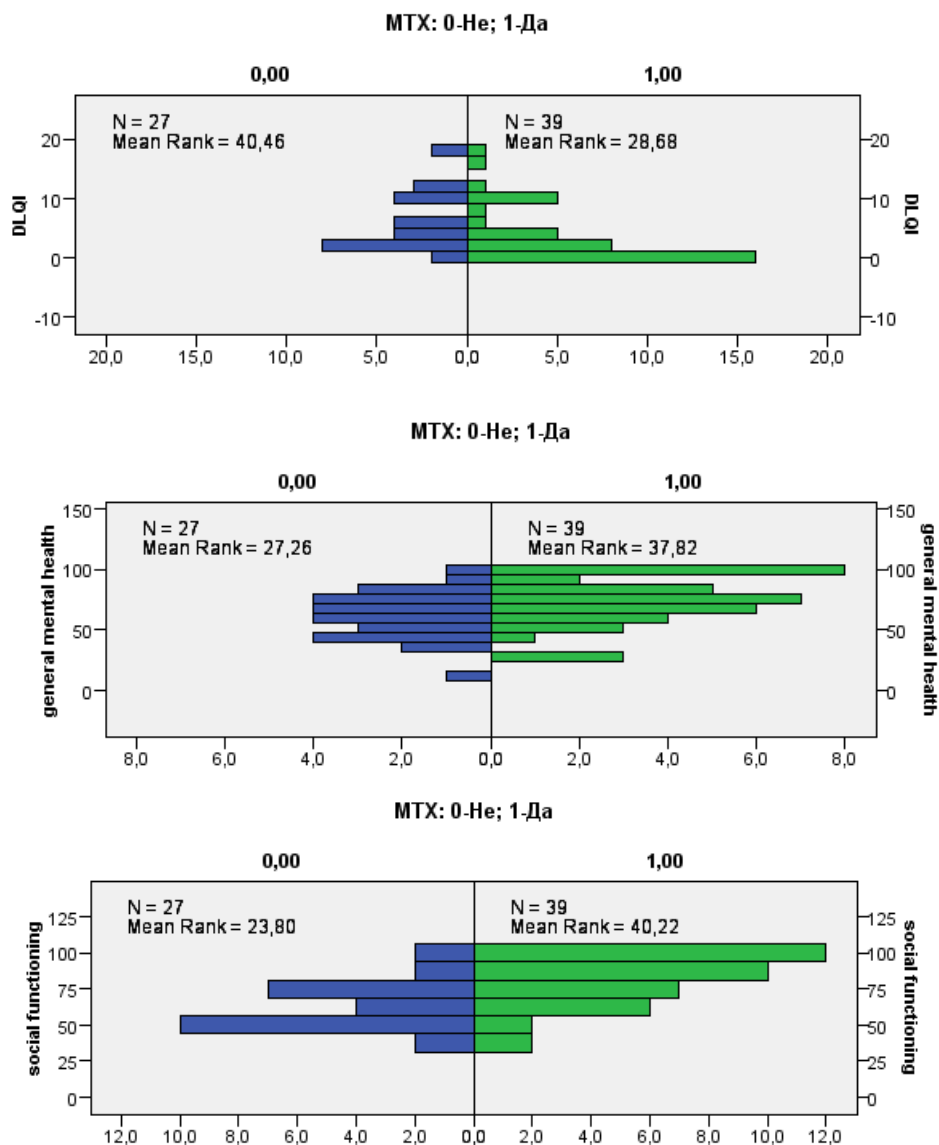


Фиг. 14. Сравнение на менталното здраве (SF-36).

5.7. Приемачи срещу неприемащи MTX

При пациентите, лекувани с анти-TNF, бе направен анализ (фиг. 15 а,б,в,г) на оценката за болка, активност и качество на живот между приемащите и неприемащите метотрексат, като при лекуваните с комбинирана терапия се установяват сигнификантно по-ниски нива на HAQ-DI ($U=695$, $p=0.028$), DLQI ($U=338$, $p=0.013$) и по-високи такива на SCS ($U=788.5$, $p=0.001$) и MCS ($U=695$, $p=0.028$).



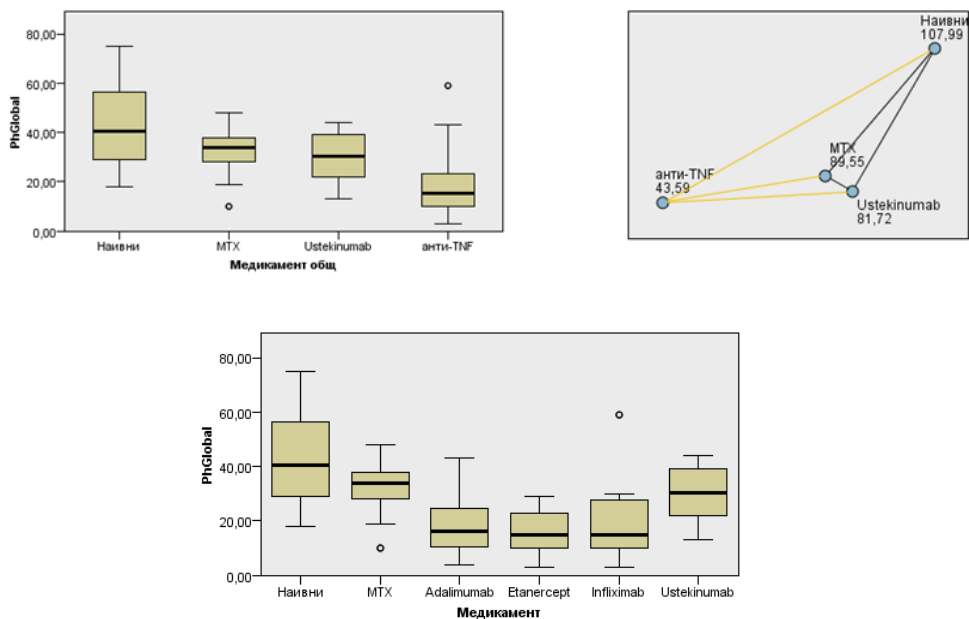


Фиг. 15 а, б, в, г. Сравнение на HAQ-DI, DLQI, MCS, SCS между лекуваните с анти-TNF - приемачи и неприемащи метотрексат.

При сравнение на клиничните показатели се установява, че има сигнификантни междугрупови разлики при всеки показател (съотв. $H(2)=63.367$, $p<0.001$) за PhGA; $H(2)=31.766$, $p<0.001$ за бол. стави; $H(2)=26.380$, $p<0.001$ за от. стави; $H(2)=24.877$, $p<0.001$ за LDI; $H(2)=27.617$, $p<0.001$ за LEI; $H(2)=11.483$, $p<0.001$ за PASI, $H(2)=16.534$, $p=0.005$ за mNAPSI; $H(2)=54.504$, $p<0.001$ за DAPSA; $H(2)=33.672$, $p<0.001$ за CPDAI; $H(2)=54.152$, $p<0.001$ за CPDAI).

5.8. Physician Global Assessment

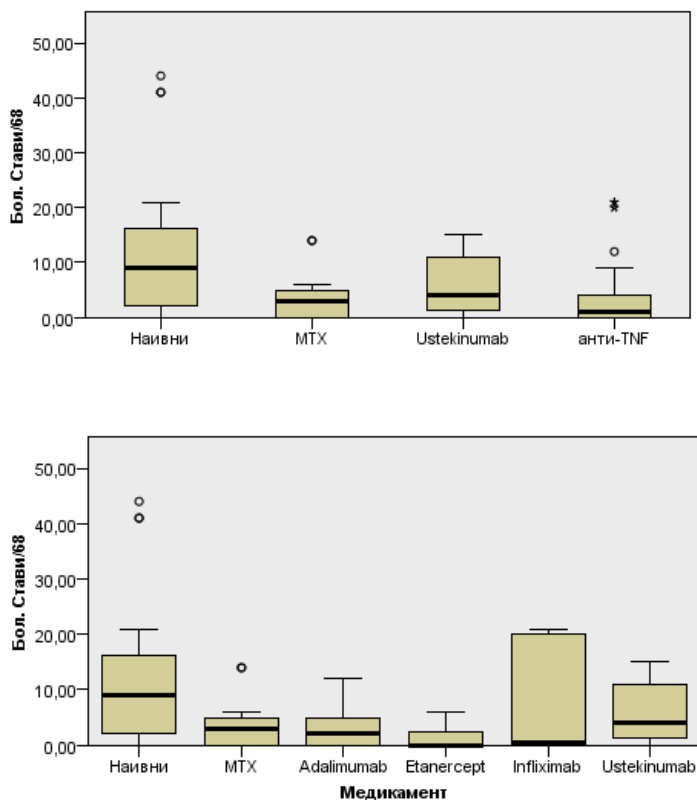
При лекуваните с анти-TNF препарати пациенти се установяват сигнификантно по-ниски стойности на PhGA спрямо лекуваните с MTX ($p<0.001$) и ustekinumab ($p=0.002$) и наивните пациенти ($p<0.001$). Няма статистически значима разлика в оценката на лекаря между пациентите от останалите терапевтични групи и нелекуваните пациенти (фиг. 16).



Фиг. 16. Сравнение на PhGA между групите.

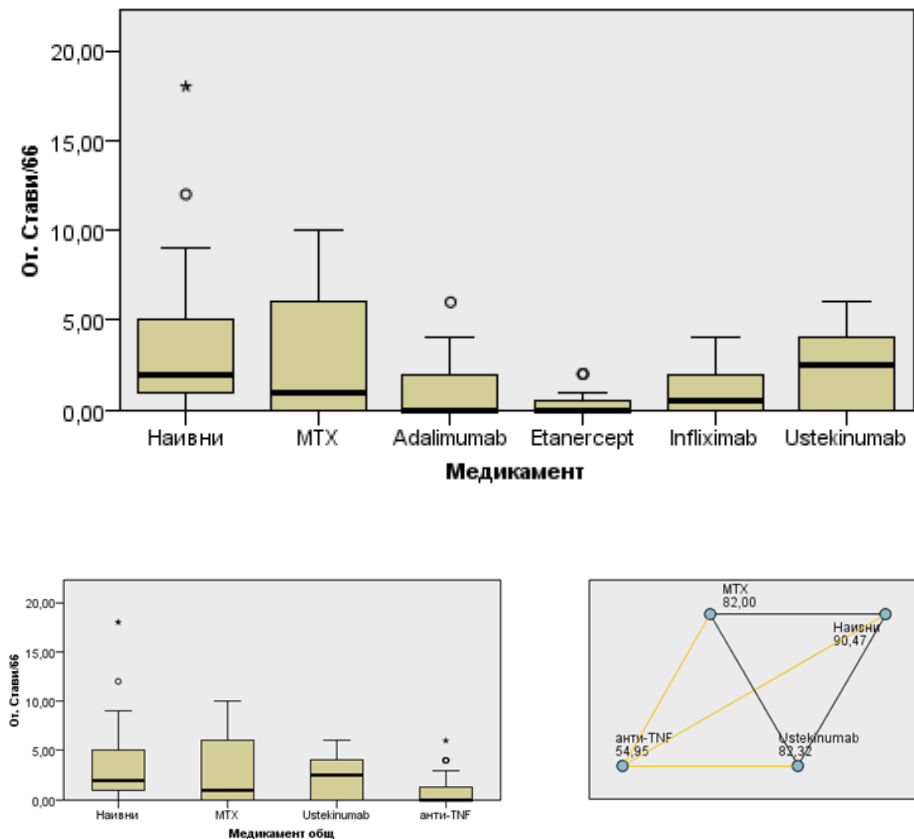
5.9. Болезнени и оточни стави

Установяват се сигнификантно по-ниски стойности на брой болезнени стави при приемащите etanercept ($p<0.001$), adalimumab ($p=0.008$) и methotrexate ($p=0.024$) спрямо нелекуваните пациенти (фиг. 17). При пациентите, лекувани с etanercept, се установяват и значимо по-ниски стойности спрямо ustekinumab ($p=0.019$). При сравнение на всички лекувани с анти-TNF пациенти с приемащите ustekinumab тази разлика изчезва.



Фиг. 17. Болезнени стави (лекуваните с анти-TNF са обединени горе и разделени долу).

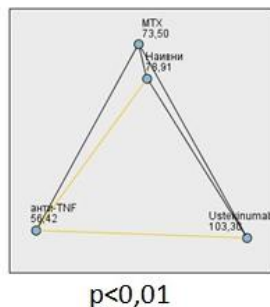
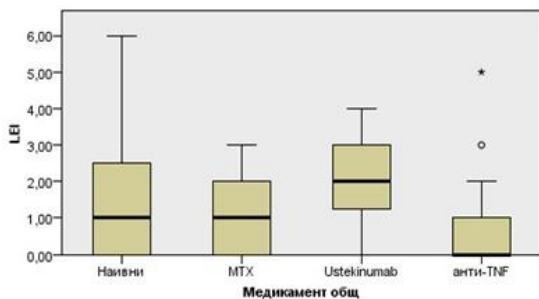
Относно броя оточни стави се установяват сигнификантно по-ниски стойности при лекуваните с etanercept спрямо наивни ($p<0.001$), лекувани с MTX ($p=0.012$) и ustekinumab ($p=0.015$), както и при adalimumab спрямо нелекувани ($p=0.049$). При сравнение на анти-TNF групите като цяло с останлите групи се отчитат значително по-ниски стойности на оточни стави спрямо нелекуваните ($p<0.001$), лекуваните с MTX ($p=0.03$) и лекуваните с ustekinumab ($p=0.038$) (фиг. 18).



Фиг. 18. Сравнение на оточните стави между отделните групи пациенти; пациентите, лекувани с анти-TNF са разделени (горе) и обединени (долу вляво); представено е сравнение по двойки (долу вдясно).

5.10. Ентезит (Leeds Enthesitis Index)

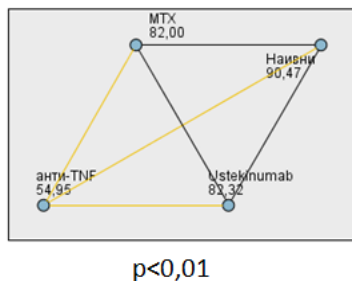
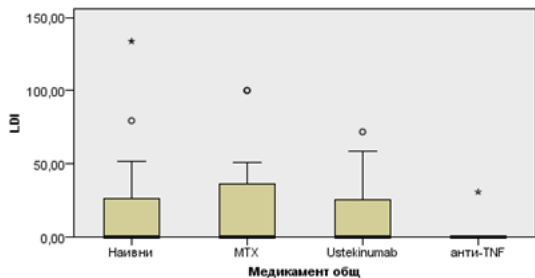
При оценка на LEI, пациентите, лекувани с анти-TNF препарат, бяха групирани в една група (фиг. 19). Установяват се статистически по-ниски стойности при пациентите, лекувани с анти-TNF групата, спрямо нелекувани ($p=0.004$) и ustekinumab ($p<0.001$).



Фиг. 19. Сравнение на LEI.

5.11. Дактилит (Leeds Dactylitis Index)

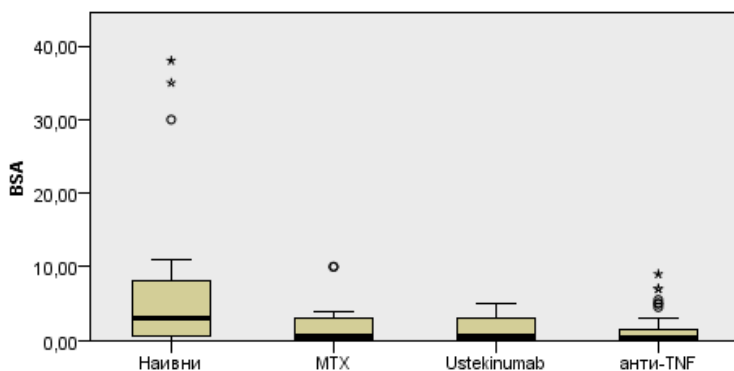
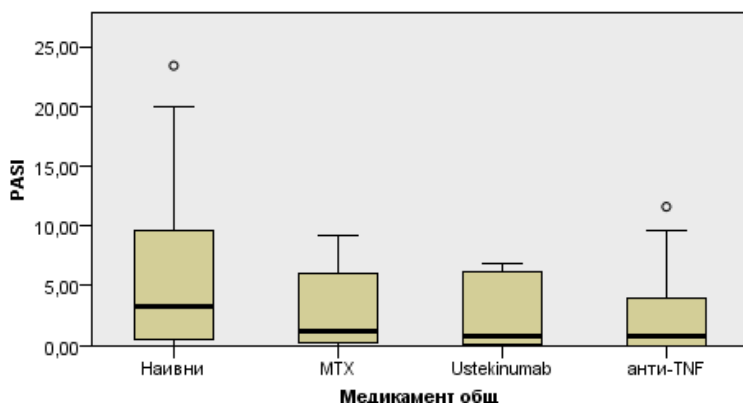
При оценка на LDI се отчитат статистически значимо по-ниски стойности при пациентите, лекувани с anti-TNF, спрямо наивните ($p<0.001$); лекуваните с MTX ($p=0.002$) и ustekinumab ($p=0.006$) – фиг. 20.

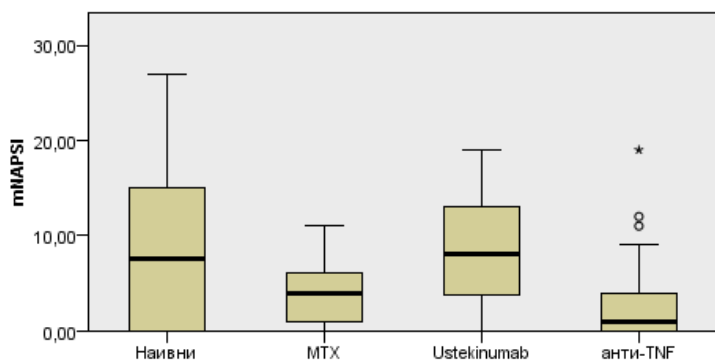


Фиг. 20. Leeds Dactylitis Index при отделните групи.

5.12 Кожно ангажиране

При оценка на PASI се установяват статистически значими по-ниски стойности при анти-TNF пациентите спрямо нелекуваните ($p=0.01$). Аналогични резултати се отчитат и относно BSA ($p=0.001$) и mNAPSI ($p=0.015$). При оценката на тези индекси не се установяват сигнификантни разлики между пациентите в отделните терапевтични групи (фиг. 21).



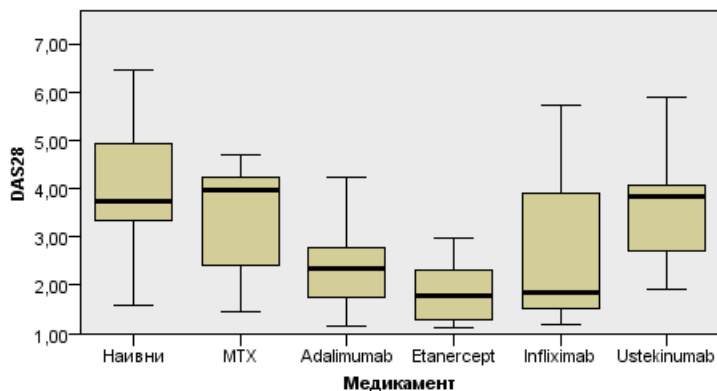


Фиг. 21. Сравнение на кожното ангажиране между групите.

Не се установява разлика между пациентите лекувани с анти-TNF и MTX и монотерапия с анти-TNF относно PhGA, болезнени и оточни стави, LEI, LDI, BSA, PASI, mNAPSI. ($p=0.133-0.736$).

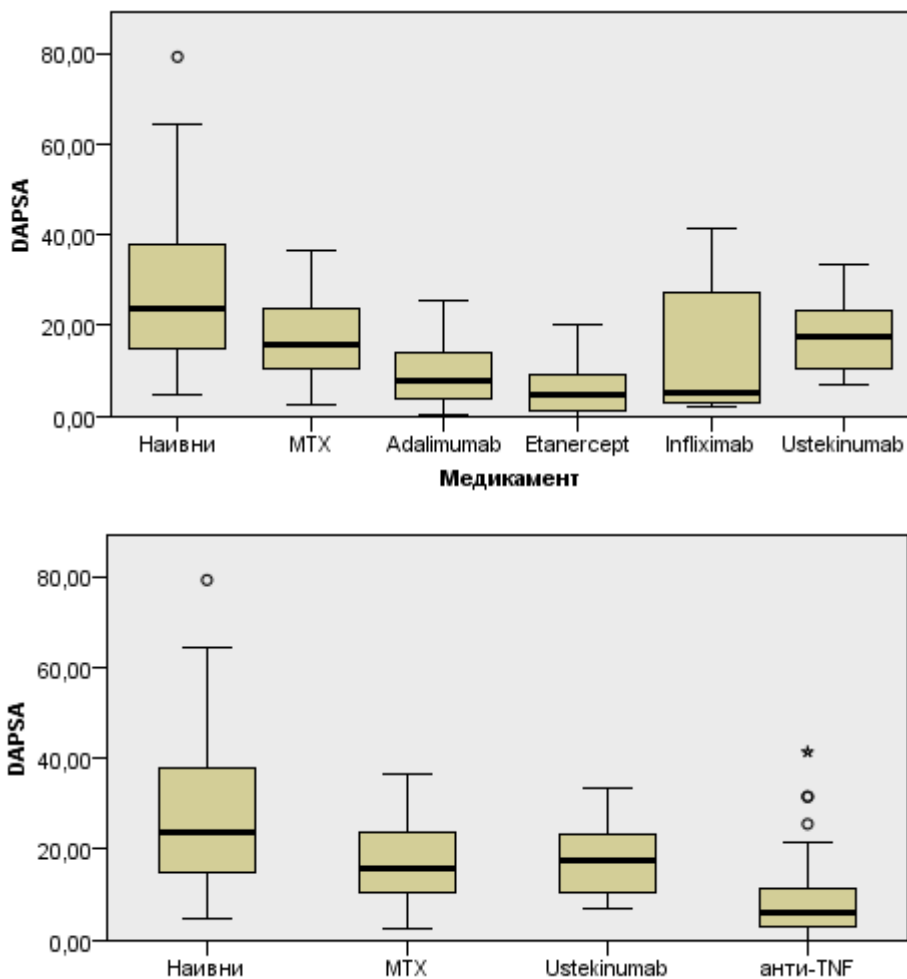
5.13 Индекси за активност

Оцениха се индексите на активност между различните групи. За DAS 28 се установяват значително по-ниски стойности при всички пациенти, лекувани с anti-TNF, спрямо нелекуваните пациенти (etanercept, $p<0.001$; adalimumab, $p<0.001$; infliximab, $p=0.003$), (фиг. 22).



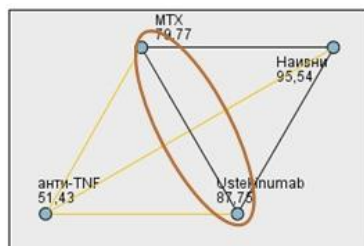
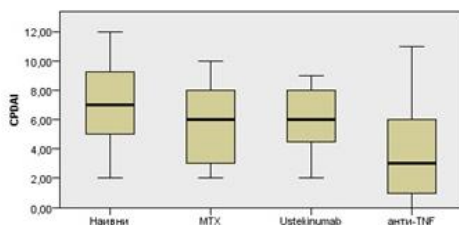
Фиг. 22. Сравнение на DAS-28.

При анализ на DAPSA между групите се установяват сигнификантно по-ниски стойности при всички лекувани с анти-TNF спрямо нелекуваните ($p < 0.001$). При отчитане на всички лекуваните с TNF препарати като една група, се отчитат сигнификантно по-ниски стойности на DAPSA спрямо останалите 3 групи пациенти: (anti-TNF-нелекувани; $p < 0.001$; anti-TNF-ustekinumab; $p = 0.001$; anti-TNF-MTX, $p = 0.001$) (фиг. 23).



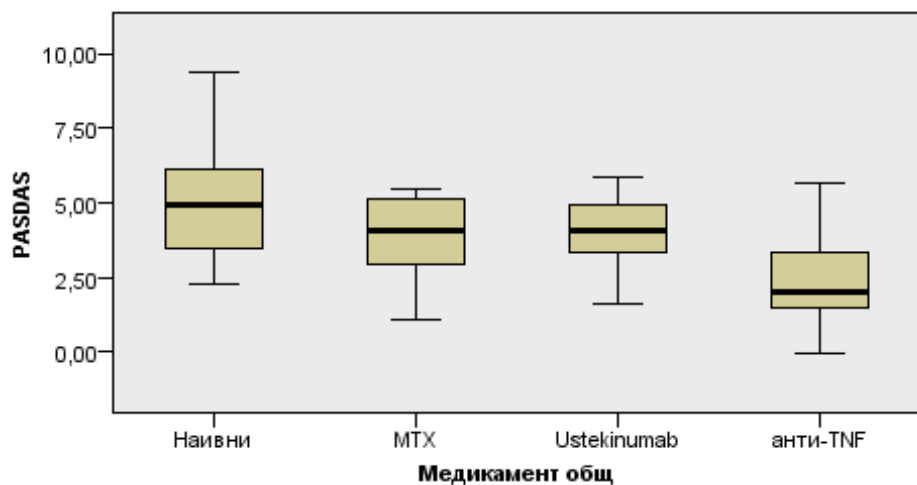
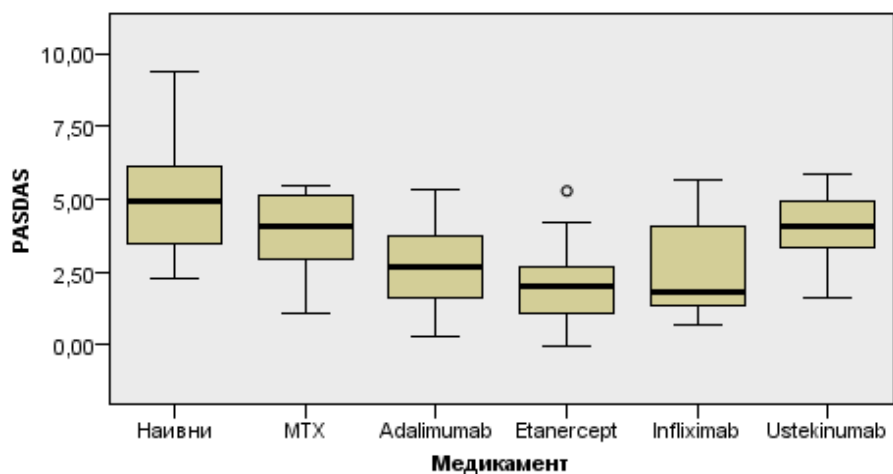
Фиг. 23. Сравнение на DAPSA между групите.

При CPDAI се откриват сходни на предходните резултати. Когато пациентите, лекувани с анти-TNF, се разглеждат поотделно, се установяват статистически значимо по-ниски нива на индекса спрямо нелекуваните (etanercept-нелекувани, $p<0.001$, adalimumab-нелекувани, $p=0.016$; infliximab-нелекувани, $p<0.001$), а при пациентите, приемащи infliximab ($p=0.015$) и etanercept ($p=0.021$) – спрямо ustekinumab. При сравнение на всички анти-TNF групи спрямо останалите, отново се установяват статистически значими разлики (anti-TNF-нелекувани, $p<0.001$; анти-TNF-MTX, $p=0.029$; анти-TNF-ustekinumab, $p=0.029$). Не се установяват статистически значими разлики между пациентите, лекувани с MTX и ustekinumab. (фиг. 24).



Фиг. 24. Сравнение на CPDAI.

Резултатите за PASDAS са аналогични на предходните – отчитат се значимо по-ниски нива на PASDAS при пациентите лекувани с анти-TNF спрямо останалите групи ($p<0.001$). При сравнение на отделните анти-TNF групи спрямо останалите групи се установяват значително по-ниски стойности на PASDAS при пациентите, приемащи etanercept и infliximab, спрямо нелекуваните пациенти и ustekinumab, а при adalimumab – спрямо нелекуваните ($p<0.05$) (фиг. 25).



Фиг. 25. Сравнение на PASDAS между групите.

Установява се и висока степен на корелация между четирите индекса за активност при оценка на пациентите, включени в настоящото изследване (табл.6).

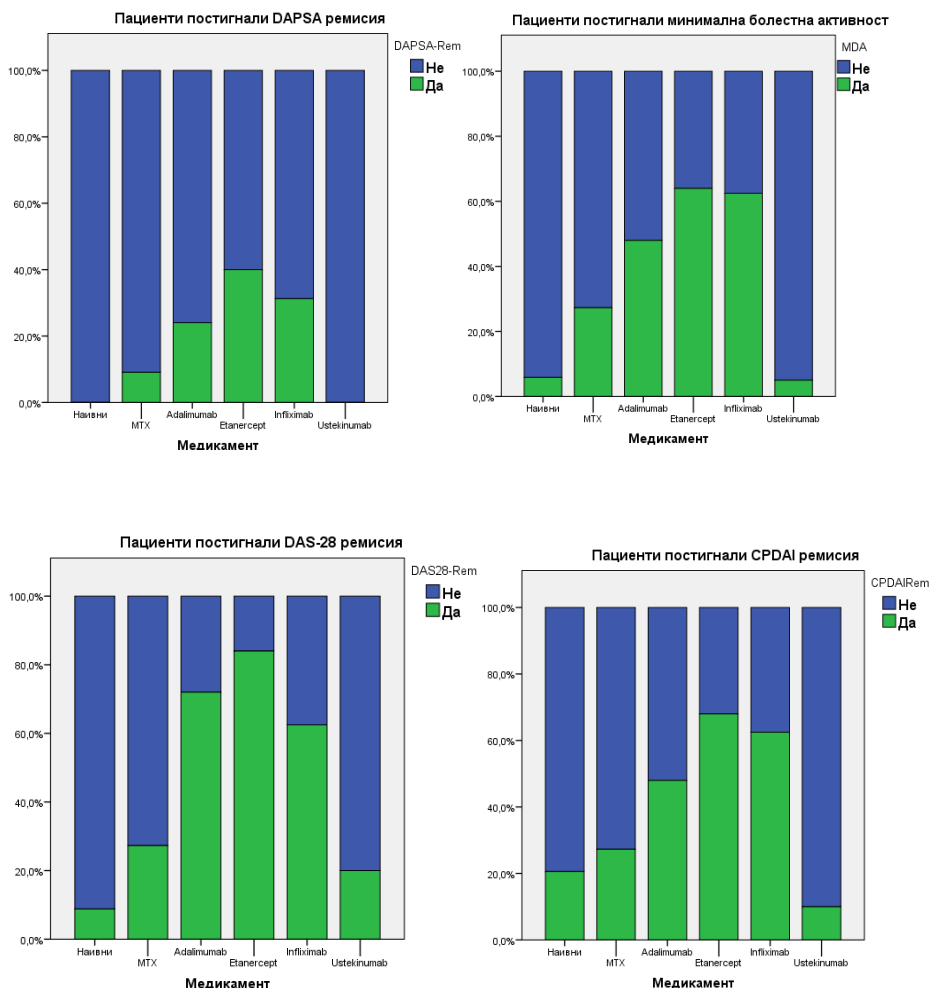
Корелации						
			DAS28	DAPSA	CPDAI	PASDAS
Spearman's rho	DAS28	Correlation Coefficient	1,000	,911**	,716**	,848**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142
	DAPSA	Correlation Coefficient	,911**	1,000	,763**	,903**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000
		N	142	142	142	142
	CPDAI	Correlation Coefficient	,716**	,763**	1,000	,800**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000
		N	142	142	142	142
	PASDAS	Correlation Coefficient	,848**	,903**	,800**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.
		N	142	142	142	142

Таблица. 6. Корелации между отделните индекси за активност.

Въз основа на данните за DAS 28, DAPSA, CPDAI, бе определен броят пациенти постигнали ремисия според по-горните индекси. Определи се и броят на пациентите постигнали минимална болестна активност (MDA).

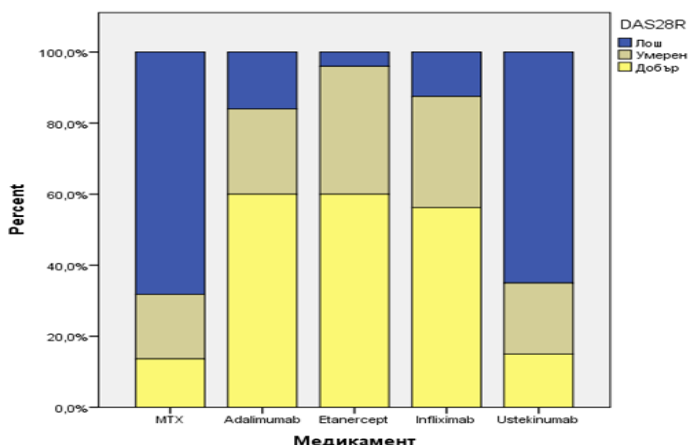
Сигнификантно повече пациенти, лекувани с анти-TNF са постигнали DAS 28 , CPDAI, PASDAS ремисия и MDA спрямо пациентите приемащи MTX и ustekinumab ($p < 0.001$). При DAPSA, който включва предимно ставен компонент, се отчита значима разлика само между пациентите, лекувани с анти-TNF спрямо ustekinumab ($p = 0.005$), но не и по отношение на лекуваните с MTX.

Установява се още, че значително по-малък брой пациенти са в ремисия според DAPSA – 16.2% (23/142), CPDAI – 25,4% (36/142) и PASDAS – 28,8% (41/142) спрямо DAS28 – 43.7% (62/142) и минимална болестна активност - 33,1% (47/142) ($p < 0.05$) (фиг. 26).



Фиг. 26. Пропорции на пациентите постигнали минимална болестна активност и ремисия според DAS 28, DAPSA, CPDAI.

При оценка на DAS 28 EULAR отговора значително по-голям брой пациенти, лекувани с анти-TNF са показали добър отговор (анти-TNF-MTX; $p=0.02$; анти-TNF-ustekinumab; $p=0.04$) (фиг. 27).



Фиг. 27. EULAR DAS-28 отговор между отделните групи пациенти.

5.14. Връзка между оценката на пациента за ефективността на терапията върху мускулоскелетните и кожни оплаквания със съответните клинични показатели и показатели за качество на живот.

Анализира се връзката между предложените аналогови скали за оценка на ефекта на терапията върху мускулоскелетните и кожните симптоми от една страна и предимно „кожните” и „ставни” клинични показатели и показатели за качество на живот.

За оценката на пациента за мускулоскелетните прояви се установява обратна връзка между VAS и брой болезнени/оточни стави, LDI, LEI, DAS-28, DAPSA, CPDAI, PASDAS и CRP. (табл. 7).

			VAS-Th-J	Бол. Стави/68	От. Стави/66	LDI	LEI	DAS28	DAPSA	CPDAI	PASDAS	CRP
Spearman's rho	VAS-Th-J	Correlation Coefficient	1,000	-,432**	-,343**	-,322**	-,436**	-,631**	-,690**	-,621**	-,716**	-,281**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,003
		N	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108

Табл. 7 Корелации между VAS-Th-J и някои клинични показатели и качество на живот.

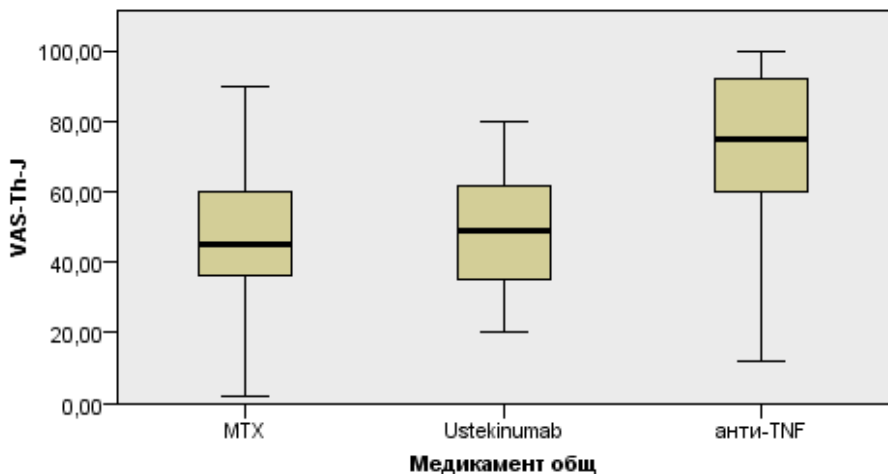
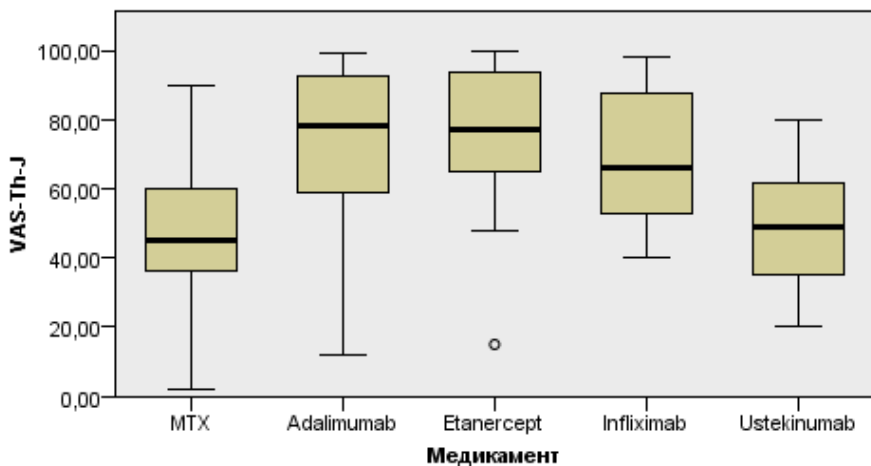
При оценка на терапевтичния ефект върху кожните симптоми се отчита обратна корелационна връзка между VAS-следните въпросници и индекси – SCS (SF-36), PsAQoL, DLQI, PASI, BSA, mNAPSI, CPDAI, PASDAS (табл. 8).

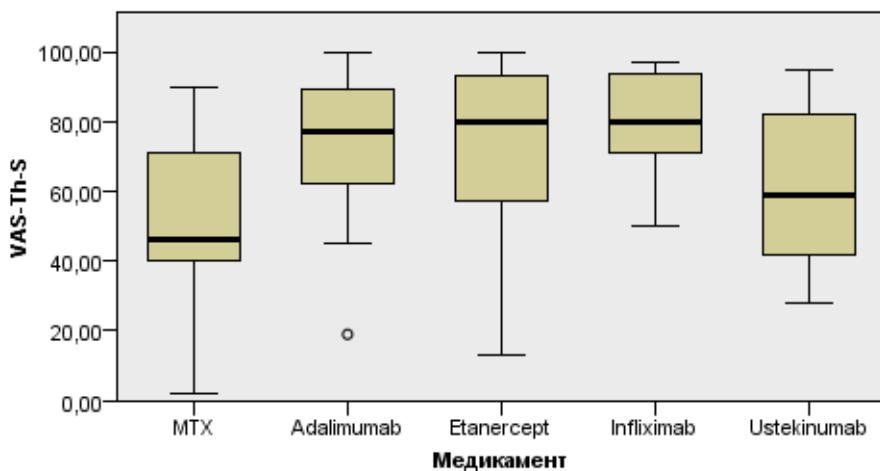
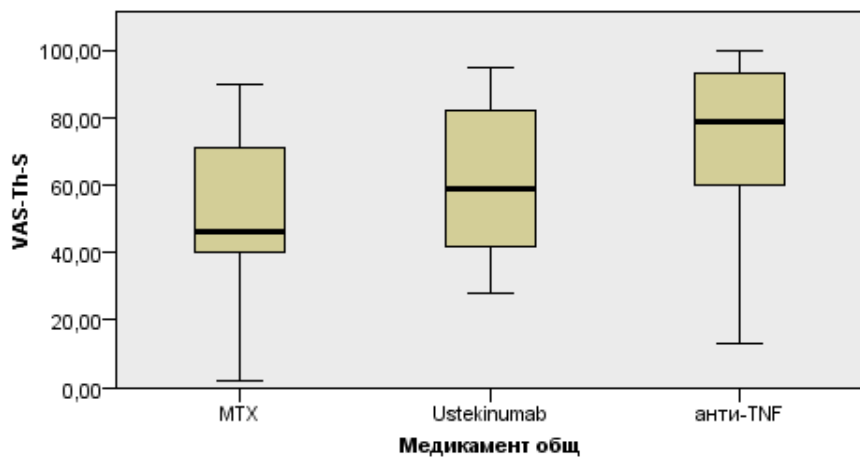
			VAS-Th-S	DLQI	PsAQoL	PASI	BSA	mNAPSI	PASDAS	CPDAI	social functioning
Spearman's rho	VAS-Th-S	Correlation Coefficient	1,000	-,659**	-,622**	-,419**	-,426**	-,343**	-,617**	-,569**	-,523**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
		N	108	108	108	108	108	108	108	108	108

Табл. 8. Корелации между VAS-Th-S и някои клинични показатели и качество на живот.

При сравнение на VAS-Th-J и VAS-Th-S между групите се установява значима разлика. ($H(2)=33.829$, $p<0.001$, $H(2)=17.894$, $p=0.001$), като при posthoc анализ сигнификантно по-добра оценка за ефекта от терапията върху ставните симптоми са дали пациентите, лекувани с etanercept ($p<0.001$) , adalimumab ($p=0.001$), infliximab ($p=0.045$) спрямо лекуваните с MTX, както и лекуваните с etanercept и adalimumab спрямо ustekinumab. (съотв. $p<0.001$; $p=0.002$). При сравнение на всички пациенти, приемащи анти-TNF препарати, с останалите две терапевтични групи се отчитат статистически по-високи

стойности на оценката на ефекта на терапията върху ставния синдром ($p < 0.001$). При сравнение на VAS-Th-Skin, т.е оценката на пациента за ефекта на терапията върху кожните симптоми сигнификантна разлика се отчита само между отделните групи пациенти, лекувани с анти-TNF, и метотрексат ($p = 0.031$ за etanercept, $p = 0.013$ за adalimumab, $p = 0.010$ за infliximab) (фиг. 28).





Фиг. 28 Сравнение на оценката на пациента за ефекта на терапията върху мускулоскелетните и кожните прояви между пациентите, лекувани с различни препарати.

При сравнение на VAS-Th-J и VAS-Th-S между пациентите лекувани само с анти-TNF и приемащите TNF+methotrexate при последните се отчита сигнификантно по-добра оценка за кожно повлияване от терапията – $U=329.5$; $p=0.010$ (табл. 9).

Ranks

	MTX: 0-Не; 1-Да	N	Mean Rank	Sum of Ranks
VAS-Th-J	0	27	30,17	814,50
	1	39	35,81	1396,50
	Total	66		
VAS-Th-S	0	27	26,20	707,50
	1	39	38,55	1503,50
	Total	66		

Test Statistics^a

	VAS-Th-J	VAS-Th-S
Mann-Whitney U	436,500	329,500
Wilcoxon W	814,500	707,500
Z	-1,174	-2,570
Asymp. Sig. (2-tailed)	,240	,010

a. Grouping Variable: MTX: 0-Не; 1-Да

Табл. 9. Сравнение между лекуваните с анти-TNF и анти-TNF+MTX по отношение на оценката на ефекта от терапията върху кожните и ставни симптоми.

5.15. Връзка между въпросници за качество на живот и клинични показатели.

Направи се оценка на връзката между някои въпросници и клиничните показатели, както и между въпросници и индекси, в които първите не участват. Установява се статистически значима връзка между DLQI и редица кожни клинични индекси – PASI, BSA, mNAPSI, брой оточни стави, както и с индекси за активност като DAS28, DAPSA и PASDAS. Отчита се връзка и между PsAQoL и болезнени/оточни стави, LDI, LEI, PASI, BSA, DAS 28, DAPSA и PASDAS (табл. 10).

			DLQI	PsAQoL	Бол. Стави/68	От. Стави/28	LDI	LEI	PASI	BSA	mNAPSI	DAS28	DAPSA	PASDAS
Spearman's rho	DLQI	Correlation Coefficient	1,000	,593**	,291**	,117	,032	,231**	,512**	,533**	,285**	,317**	,371**	,448**
		Sig. (2- tailed)	.	,000	,001	,167	,707	,006	,000	,000	,001	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
	PsAQoL	Correlation Coefficient	,593**	1,000	,481**	,346**	,182*	,519**	,252**	,295**	,122	,538**	,615**	,736**
		Sig. (2- tailed)	,000	.	,000	,000	,030	,000	,002	,000	,155	,000	,000	,000
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142

Табл. 10. Корелации между някои въпросници за качество на живот и клинични индекси.

При корелационен анализ на оценката за болката и глобалната активност на заболяването от страна на пациента се установява сигнификантна връзка с повечето клинични характеристики – болезнени, оточни стави, LEI, LDI, BSA, PASI, mNAPSI, но най-вече с болезнени и оточни стави и ентезит (табл. 11).

Корелации											
			PtPain	PtGlobal	Бол. Стави/68	От. Стави/66	LDI	LEI	PASI	BSA	mNAPSI
Spearman's rho	PtPain	Correlation Coefficient	1,000	,760**	,451**	,455**	,213*	,396**	,181*	,234**	,174*
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,011	,000	,031	,005	,042
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142
	PtGlobal	Correlation Coefficient	,760**	1,000	,608**	,509**	,187*	,545**	,174*	,227**	,260**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,026	,000	,039	,007	,002
		N	142	142	142	142	142	142	142	142	142

Табл. 11 Корелационен анализ на PtPain, PtGlobal с клинични показатели.

При извършването на множествен регресионен анализ по отношение на прогностичната стойност клиничните показатели относно PtGA се установи, че сигнификантни предиктори за по-високи стойности на PtGA са LEI (beta = 4.115, p=0.007), оточни (beta = 1.920, p=0.004) и болезнени стави (beta = 0.777, p=0.010); (F(6,131)=13.977, p<0.001, R²=0.390).

Ентезитът (beta = 0.127, p=0.001) и броят оточни (beta = 0.089, p<0.001) са сигнификантни предиктори за нивата HAQ-DI, докато при кожните прояви такава връзка не се откри. (F(6,131)=19.936, p<0.001, R²=0.470).

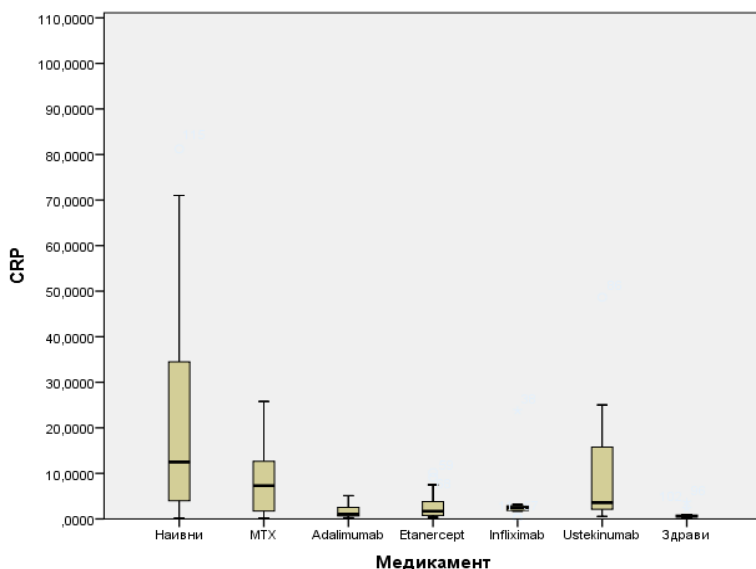
Установи се още, че от клиничните показатели сигнификатни предиктори за стойностите на PsAQoL са ентезит (beta = 1.647, p<0.001), брой оточни стави (beta = 0.427, p=0.012) и PASI (beta = 0.356, p=0.030) (F(6,131)=13.969, p<0.001, R²=0.362).

5.16. Биомаркери – VEGF, COMP, MMP3, CRP.

CRP беше изследван при всички участници в изследването (n=142). При 106 пациенти се изследваха серумните нива на VEGF, COMP, MMP3. За сравнение бяха използвани 13 здрави контроли на сходна възраст и полово разпределение.

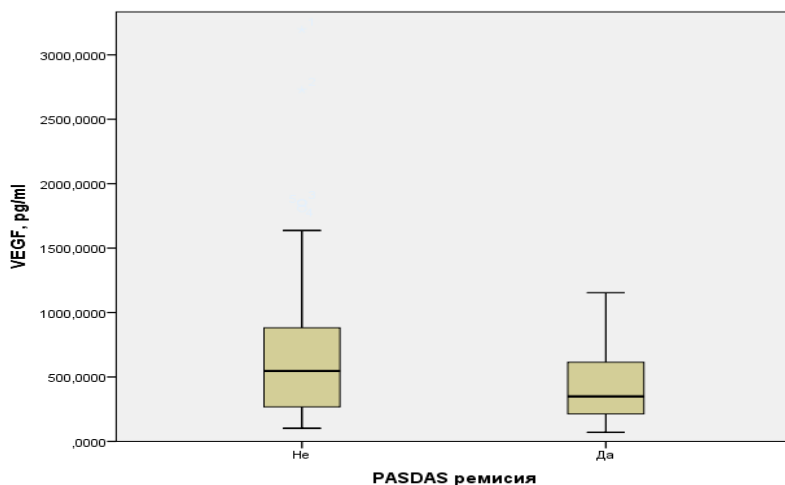
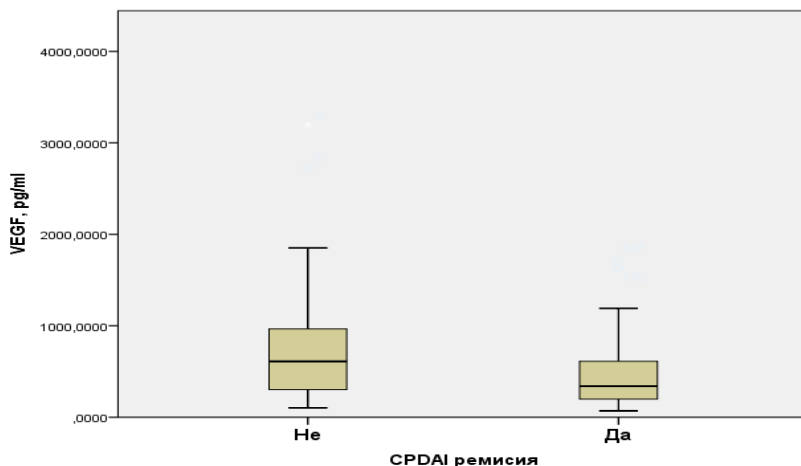
Не се установи статистически значима разлика между серумните концентрации на VEGF, COMP и MMP3 между отделните групи – както при отчитане на здравите контроли - (VEGF, $H(2)=6.503$, $p=0.307$; COMP $H(2)=6.527$, $p=0.323$; MMP3, $H(2)=3.212$, $p=0.620$), така и при отчитане само на пациентските групи - VEGF ($H(2) = 6.325$, $p = 0.388$), COMP ($H(2) = 6.536$, $p = 0.366$) и MMP3 ($H(2) = 3.916$, $p = 0.688$).

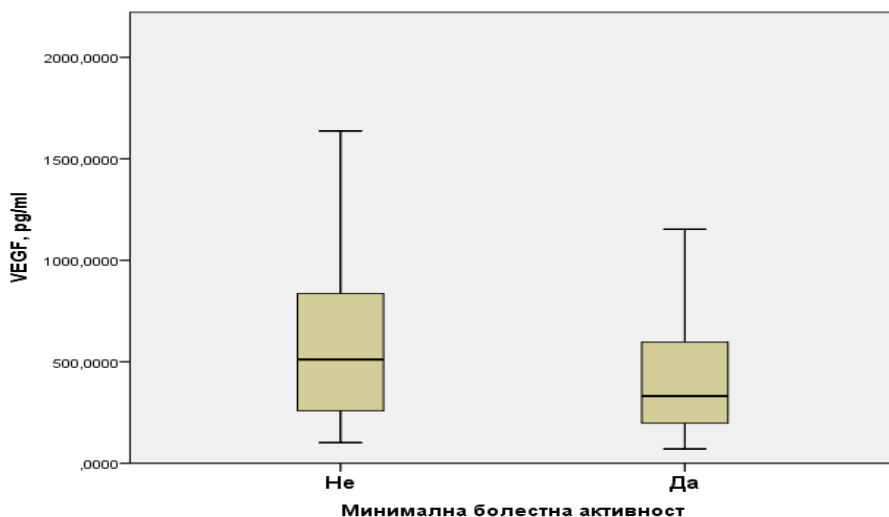
При CRP се отчитат статистически значимо по-ниски нива на CRP при лекуваните с etanercept и adalimumab ($p<0.001$) и тенденция за по-ниски нива при лекуваните с infliximab спрямо нелекуваните($p=0.086$) – фиг. 39. Установихме и сигнификантно по-ниски нива при здравите контроли спрямо лекуваните с MTX ($p=0.037$), ustekinumab ($p=0.015$) и наивните пациенти ($p<0.001$) (фиг. 29).



Фиг. 29. Стойности на С-реактивен протеин.

Бяха сравнени стойностите на биомаркерите между пациентите постигнали ремисия и непостигналите. Установяват се сигнификантно по-ниски серумни концентрации VEGF при постигналите CPDAI ремисия (489.682 срещу 768.991 pg / ml, $p = 0.005$), PASDAS ремисия (459.72 срещу 726.94 pg / ml, $p = 0.004$), MDA (430.50 pg / ml срещу 619.55 pg / ml, $p = 0.009$) (фиг.30).





Фиг. 30. Сравнение на стойностите на VEGF между постигналите CPDAI, PASDAS ремисия, MDA и активните пациенти.

При същите пациенти ($n=106$), средните нива на CRP бяха значимо по-ниски при постигналите DAS 28 ремисия (2.13 срещу 20.34 mg/L; $p = 0.001$) и DAPSA ремисия (2.10 срещу 12.82 mg/L; $p = 0.001$), но не и при постигналите CPDAI ремисия (7.40 срещу 13.57 mg/L; $p = 0.201$), PASDAS ремисия (6.26 mg/L срещу 14.86 mg/L; $p = 0.193$) и MDA (6.30 mg/L срещу 14.80 mg/L; $p = 0.161$).

При последващ корелационен анализ при изследваните пациенти се установява връзка между серумните нива VEGF, COMP и MMP-3 с тези на CRP, както и между VEGF и COMP (табл. 12).

Корелации						
			CRP	VEGF, pg/ml	COMP, ng/ml	MMP3, ng/ml
Spearman's rho	CRP	Correlation Coefficient	1,000	,237*	,328**	,213*
		Sig. (2-tailed)	.	,015	,001	,028
		N	142	106	106	106
	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	,237*	1,000	,318**	,138
		Sig. (2-tailed)	,015	.	,001	,160
		N	106	106	106	106
	COMP, ng/ml	Correlation Coefficient	,328**	,318**	1,000	,034
		Sig. (2-tailed)	,001	,001	.	,731
		N	106	106	106	106
	MMP3, ng/ml	Correlation Coefficient	,213*	,138	,034	1,000
		Sig. (2-tailed)	,028	,160	,731	.
		N	106	106	106	106

Табл. 12. Корелации между VEGF, COMP, MMP-3 и CRP.

При анализ на връзката между VEGF, COMP, MMP3 и клиничните показатели и пациентските въпросници се открива такава между MMP3 и брой оточни стави, COMP – с BSA и PASI, и VEGF с PASI, BSA, CPDAI, PASDAS, HAQ-DI, DLQI и PsAQoL (табл. 13 и 14).

Корелации										
			VEGF, pg/ml	COMP, ng/ml	MMP3, ng/ml	От. Стави/66	PASI	BSA	CPDAI	PASDAS
Spearman's rho	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	1,000	,318**	,138	,136	,279**	,225*	,239*	,269**
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,160	,164	,004	,020	,014	,005
		N	106	106	106	106	106	106	106	106
	COMP, ng/ml	Correlation Coefficient	,318**	1,000	,034	,204*	,205*	,247*	-,022	-,030
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,731	,035	,034	,010	,824	,762
		N	106	106	106	106	106	106	106	106
	MMP3, ng/ml	Correlation Coefficient	,138	,034	1,000	,255**	,166	,109	,088	,090
		Sig. (2-tailed)	,160	,731	.	,008	,106	,201	,368	,356
		N	106	106	106	106	106	106	106	106

Табл. 13. Корелации на VEGF, COMP, MMP3 и клинични показатели.

Корелации						
			VEGF, pg/ml	HAQ-DI	DLQI	PsAQoL
Spearman's rho	VEGF, pg/ml	Correlation Coefficient	1,000	,331**	,232*	,256**
		Sig. (2-tailed)	.	,001	,017	,008
		N	106	106	106	106
	HAQ-DI	Correlation Coefficient	,331**	1,000	,537**	,749**
		Sig. (2-tailed)	,001	.	,000	,000
		N	106	142	142	142
	DLQI	Correlation Coefficient	,232*	,537**	1,000	,593**
		Sig. (2-tailed)	,017	,000	.	,000
		N	106	142	142	142
	PsAQoL	Correlation Coefficient	,256**	,749**	,593**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,008	,000	,000	.
		N	106	142	142	142

Табл. 14. Корелации на VEGF с инвалидизация и пациент-докладвано качество на живот.

Установи се връзка между CRP и брой оточни/болезнени стави, LEI, LDI, PASI, mNAPSI, като последваш множествен регресионен анализ установи, че броят оточни стави е сигнификантен предиктор за по-високи стойности на провъзпалителния маркер ($F(6,145)=14.967$, $p=0.039$, $R^2=0.290$).

6. Обсъждане

Псориастичният артрит е заболяване с множество прояви, които трябва да бъдат внимателно оценявани от лекаря при проследяване на пациентите с това заболяване. Ролята на пациента в хода на процеса на оценяване на заболяването е също много важна, поради което трябва да бъдат използвани стандартизирани въпросници и скали, които да отразяват точно отношението на пациента, но и да са свързани с клиничните показатели.

В клиничната практика все още широко се използват клинични показатели, заимствани от други възпалителни ставни заболявания (главно РА), които за жалост не обхващат всички прояви на заболяването. С разработването на нови терапевтични подходи през последните години нарасна и нуждата за по-комплексна оценка на пациента – клинична активност на заболяването, отговор на терапията, качество на живот. Все по-голямо внимание се обръща на биомаркерите, особено на директно свързаните с патогенетичния процес, за стратификация и прогноза. Целта на дисертацията е да се излезе от сферата на клиничните изпитвания и да се установи ролята на утвърдените през последните години индекси, въпросници и скали в реалната клинична практика. Фокусът е върху биологичните средства, като освен терапевтичен подход при това заболяване.

При анализ на резултатите от сравненията при показателите на качеството на живот се установяват по-добри резултати при почти всички въпросници и скали при лекуваните с анти-TNF препарати пациенти спрямо „златния” стандарт в ксБМАРЛ терапията метотрексат, а в някои анализи – и спрямо лекуваните с ustekinumab, който е един от сравнително новите препарати на пазара.

В настоящото проучване прави впечатление, че при пациентите лекувани с ustekinumab има ниска употреба на МТХ – 25%, което рефлектира, че при навлизането си при лечението на ПсА в кратката характеристика на продукта се споменава, че може да се използва както като монотерапия, така и в комбинация с МТХ. В кратката характеристика на всички анти-TNF се допуска монотерапия, но силно се препоръчва комбинирането с МТХ. Повечето проучвания с анти-TNF

включват комбинация с МТХ. В нашата група най-висока употреба на МТХ сред лекуваните с анти-TNF препарати се наблюдава при приемащите infliximab – 75% , което е логично, имайки предвид високата честота на антихимерични антитела при монотерапия. Средната доза на МТХ при всички пациенти, лекувани с препарата, е 13.106 мг, която е сравнително ниска доза спрямо настоящите тенденции за употреба на МТХ в доза 20-25 мг/седмично. Дори и пациентите на монотерапия с МТХ приемат по-ниска доза - 16.136 мг.

При визуалните скали за оценка на болката и глобалната активност, които корелират изключително добре с клиничните показатели, се отчитат по-ниски стойности на anti-TNF препаратите както срещу МТХ, така и срещу ustekinumab. Интерес буди множественият линеарен регресионен анализ относно влиянието на различните клинични показатели на болестта върху перцепцията на пациента относно активността на заболяването. Оказва се, че мускулоскелетните прояви – ентезит, брой оточни и болезнени стави, имат сигнификантно влияние върху PtGA, докато при кожните показатели не се открива сигнификантна прогностична връзка.

Оценката на HAQ-DI е от особен интерес, тъй като това е един от основните индекси за оценка на инвалидизацията от дадено заболяване и затова присъства във всички клинични проучвания и все повече в композитните индекси за оценка на различните заболявания. Настоящият анализ показва, че лекуваните с анти-TNF препарати (etanercept, infliximab, adalimumab) имат по-ниска степен на инвалидизация спрямо нелекуваните, лекуваните с МТХ и ustekinumab. Не се установява разлика в HAQ-DI между ustekinumab и метотрексат и наивните пациенти. Регресионният анализ показва, че и тук мускулоскелетни прояви оказват влияние върху формиране на оценката на пациента – ентезит и брой оточни стави.

BASDAI е основен индекс от страна пациента за оценка на анкилозиращия спондилит, но употребата му е широка и при пациентите с ПсА поради общата принадлежност на двете заболявания към серонегативните спондилоартропатии и значителната част на пациентите със спондилит като част от болестта. Трябва да се отбележи, че BASDAI

включва въпроси, които могат да покачат допълнително оценката при активен периферен артрит. Нашите данни сочат, че стойностите на BASDAI са значимо по-високи при пациентите с аксиално засягане, независимо основния фенотип на заболяването. При сравнение на пациентите, лекувани с анти-TNF, и наивни пациенти се установява сигнификантна разлика, като не се открива такава при третираните с ustekinumab по отношение на наивните лица.

DLQI е генеричен въпросник, използващ се за всички кожни заболявания, който почти не се използва в клиничната практика при пациенти с псориатичен артрит. Попълването му изисква не повече от 1-2 минути. В нашето изследване се установява статистически значима разлика между лекуваните с анти-TNF и наивните пациенти, без да има статистически значима разлика между анти-TNF терапията и останалите терапевтични групи, което е очаквано, имайки предвид добре известния им доста добър ефект върху кожните прояви.

PsAQoL е сравнително нов въпросник, който е валидизиран при популации с псориатичен артрит и се използва главно в клинични проучвания. Бързото му попълване и изчисление позволява имплементирането му и в рутинната клинична практика. Настоящото изследване сочи, че пациентите, лекувани с анти-TNF, имат по-добро качество на живот по PsAQoL от наивните и лекувани с ustekinumab. Множествен регресионен анализ показва, че основни клинични предиктори за стойностите на PsAQoL са броят оточни стави, ентезитът и PASI, което показва, че адекватно обхваща двете основни групи прояви на ПсА.

SF-36 е бавен за попълване и труден за изчисляване въпросник, но показва влиянието на болестта в редици сфери от живота на пациента. При физикалната скала се отчита статистически значимо по-високи стойности (по-добра физикална функция при лекуваните с анти-TNF по отношение на нелекуваните. При лекуваните с ustekinumab пациенти се откриват също по-високи стойности, но без сигнификантност. Подобни резултати се отчитат и при менталните скали, което показва, че биологичното лечение оказва позитивно влияние върху голяма част от сферите на живот на пациентите.

Бяха сравнени стойностите на анализирания въпросници и скали при лекуваните с анти-TNF пациенти, като се направи стратификация по приема на MTX. При приемащите MTX се установяват по-ниски нива на инвалидизация (HAQ-DI), по-добро „кожно“ качество на живот, оценено чрез DLQI, и по-добро ментално и социално функциониране, измерено чрез съответните скали на SF-36. Всичко това подкрепя добре известните препоръки за комбиниране на повечето биологични средства с метотрексат.

При оценка на клиничните показатели на много места всички анти-TNF- препарати бяха групирани в една група поради предходните еквивалентни резултати, а и поради всеобщото мнение, че няма значима разлика между ефекта на различните препарати.

Оценяването на псориазичния артрит по 68 болезнени и 66 оточни стави е от изключително значение за точна оценка на ставния статус, а препоръката на OMERACT е да се използва именно този брой. В настоящото изследване пациентите, често имаха ниски ставни числа по DAS 28, а високи такива по ACR 66/68. Това се отразява и в индексите за активност – често пациентът е в ремисия по DAS 28, а с активност, дори и в значителна степен, по DAPSA, CPDAI или PASDAS. При сравнението на ставните числа се установява, че пациентите, лекувани с anti-TNF препарат, имат сигнификантно по-нисък брой от нелекуваните и останалите терапевтични групи. Липсата на статистическа разлика между ustekinumab и нелекуваните пациенти събужда въпроса за еквивалентността на ефекта върху ставите между ustekinumab и анти-TNF препаратите, дори и метотрексат.

Ентезитът и дактилитът са специфична и патогномонична черта на серонегативните спондилоартропатии, но особено ентезитът често се пренебрегва в рутинната клинична практика при вземане за решение за терапия с биологично средство.

Съществуват много индекси за ентезит, но лесен за употреба и валидизиран при пациенти с ПсА е Leeds Enthesitis Index, който изисква натиск само на 6 ентезиални точки. Оценката на нашите групи пациенти показва статистически значими по-ниски стойности на LEI при лекуваните с анти-TNF спрямо останалите групи. Отново не се отчита

значима разлика между нелекувани и лекувани с ustekinumab. Тук резултатите се различават от ново проучване, представено през 2017 г, при което ustekinumab превъзхожда анти-TNF препаратите при лечение на активен ентезит. Сравнително малкият брой пациенти и по-малката продължителност на терапията при нашата кохорта с ustekinumab биха обяснили наблюдаваните от нас резултати.

При оценката на дактилитата с LDI, която изисква специален уред – дактилометър, се достига до същите заключения. В практиката, а и често в клиничните проучвания, се използва брой оточни пръсти.

При статистическия анализ на кожното засягане (BSA, PASI, mNAPSI) между различните групи, статистически значима разлика се установява отново само за лекуваните с анти-TNF спрямо наивниците пациенти, но се отчитат тенденции и при лицата, приемащи MTX и ustekinumab, които при по-голяма популация биха придобили друг вид.

Интересни са сравненията на индексите за активност между отделните терапевтични групи. В изследването са ползвани най-новите и валидизирани индекси като CPDAI, PASDAS и DAPSA, чиято цел е да се обхванат по-голям спектър от проявите на болестта.

При оценка на DAS 28 се установяват значително по-ниски стойности при пациентите, лекувани с anti-TNF препарат спрямо наивни пациенти, както и по отношение на приемащите метотрексат и ustekinumab. Същите резултати се отчитат за DAPSA и PASDAS, което показва, че от изследваните препарати, като че ли по-добри ставни резултати се отчитат при лекуваните с anti-TNF. При CPDAI, който обхваща 5 области на заболяването, се отчитат пак по-добри стойности при лекуваните с анти-TNF – както спрямо нелекуваните, така и при лекуваните с ustekinumab и MTX.

Четири индекса за активност имат много добра корелация помежду си $\rho > 0.5$, но квалифицират в ремисия различна част от пациентите. Най-консервативен в това отношение се оказва DAPSA – 16.2% (23/142) от всички пациенти отговаряха на критериите за ремисия. При DAS28 – 43.7% (62/142) от всички пациенти бяха дефинирани като в ремисия, при CPDAI – 25,4% (36/142), а при PASDAS – 28,8% (41/142) минимална болестна активност имаше при 33,1% (47/142) при

пациентите. При анализа сигнификантност между процентите постигнали четирите дефиниции за ремисия и минимална болестна активност имаше между пациентите лекувани с анти-TNF препарати и останалите групи. Базирайки се ретроспективен анализ на стойностите на DAS 28 преди започване на биологична терапия по H3OK, бяха изчислени процентите пациенти постигнали EULAR DAS 28 добър, умерен и лош отговор. Не бе открита сигнификатна разлика между пациентите, лекувани с анти-TNF препарати, като при последните се установява сигнификантно по-висок процент на EULAR DAS 28 добър отговор спрямо останалите две терапевтични групи.

За пръв път у нас въведохме визуална аналогова скала за оценка на ефекта на терапията върху мускулоскелетните оплаквания и кожните симптоми - VAS-Th-Joints и VAS-Th-Skin. Анализът показва, че VAS-J корелира значимо с брой болезнени/оточни стави, LDI, LEI, DAS-28, DAPSA, CPDAI, PASDAS и CRP, които са предимно мускулоскелетни компоненти, изследвания и индекси. VAS-S корелира значимо със SCS (SF-36), PsAQoL, DLQI, PASI, BSA, mNAPSI, CPDAI, PASDAS, които са предимно или включват „кожни” компоненти. Употребата на MTX е свързана с по-добра оценка относно на кожните симптоми и тенденция за такава при ставните. При сравнение на групите, лекувани с различни препарати, сигнификантна разлика в „ставната оценка” се открива между лекуваните с анти-TNF и всички останали групи, но при оценката за ефекта върху кожните симптоми, разликата между лекуваните с анти-TNF препарати и ustekinumab изчезва.

Базирайки се на литературни данни, бяха тествани няколко избрани биомаркера като маркери за активност на заболяването – съдов растежен фактор (VEGF), хрущялен олигомерен матриксен протеин (COMP) и матриксна металопроотеиназа 3 (MMP3). Това са биомаркери, които потенциално отразяват директно патогенетичните промени, и лесното им измерване в серума би спомогнало за оценка на активността на болестта.

В настоящото изследване не бяха установени статистически значими разлики в серумните нива на VEGF, COMP и MMP3 между здравите контроли, нелекуваните и приемащите биологични средства

пациенти. Това може да се дължи на сравнително малкия брой пациенти във всяка група. Откри се сигнификантна корелационна връзка между тези три биомаркера и добре известния провъзпалителен маркер С-реактивен протеин, което показва, че те може би отразяват активността на заболяването.

Сигнификантни разлики в нивата на VEGF се установяват относно пациентите постигнали ремисия според ПсА-специфичните индекси CPDAI, PASDAS и минимална болестна активност. Всички те включват повечето клинични аспекти на заболяването. При CRP се отчитат сигнификантни разлики относно пациентите, постигнали ремисия по предимно „ставните” индекси – DAS 28 и DAPSA. Регресионният анализ сочи, че от клиничните показатели, броят оточни стави е предиктор за нивата на CRP.

От предложените нови биомаркери, при VEGF се отчитат значими корелации с най-много клинични показатели и пациент-докладвани въпросници – BSA, PASI, PASDAS, CPDAI, HAQ-DI, DLQI. COMP корелира с брой оточни стави, PASI и BSA, което отразява факта, че освен в ставния хрущял, този протеин се експресира и от кожните фибробласти. MMP-3 се асоциира с броя оточни стави, което е логично, имайки предвид ролята на металлопротеиназата в патогенезата на възпалителните артропатии.

В заключение може да се каже, че от избраните биомаркери VEGF и в по-малка степен MMP3 и COMP имат потенциална стойност за проучване при пациентите с псориатичен артрит, особено в клинични проучвания. В по-големи кохорти VEGF би могъл да се тества като биомаркер за отграничаване на пациентите в ремисия от тези с резидуална активност на болестта. Имплементирането в клиничната практика на настоящия етап е скъпо и неоправдано.

При наблюдаваните в контекста на крос-секционен анализ разлики между пациентите, лекувани с различни препарати, се набелязват две тенденции: 1) в настоящата кохорта анти-TNF препаратите имат сходна ефективност; 2) ефективността на ustekinumab относно ставните прояви може би е по-слаба от тази на анти-TNF препаратите.

7. Изводи

7.1. Използваните клинични методи и въпросници за оценка се представят добре в **реалната клинична практика** за различаване ефект-липса на ефект и спомагат за комплексната оценка на пациентите с ПсА.

7.2. Съществува силна връзка между редица елементи от пациент-докладваното качество на живот и клиничните показатели за всички прояви на ПсА, което налага използването на пациентски въпросници в клиничната практика.

7.3. Глобалната оценка на пациента за активността (PtGA) и инвалидизацията (HAQ-DI) се определят предимно от мускуско-скелетните клинични прояви – ентезит, болезнени и оточни стави. Ентезитът е важна проява на болестта, която трябва да бъде оценявана и проследявана и включена в критериите за реимбурсация на биологични средства.

7.4. Отчита се висока корелационна зависимост между основните индекси за активност – DAS 28, DAPSA, CPDAI, PASDAS.

7.5. Установява се разлика между обхванатите пациенти от различните критерии за ремисия – значително по-малък брой при DAPSA спрямо MDA, CPDAI и PASDAS, както и при четирите ПсА-специфични индекса спрямо DAS 28.

7.6. Серумните нива на VEGF, COMP, MMP3 имат връзка с провъзпалителния маркер CRP.

7.7. Нивата на VEGF са сигнификантно по-ниски при пациентите, постигнали MDA, PASDAS и CPDAI ремисия, и корелират с PASI, BSA, PASDAS, CPDAI, HAQ-DI, PsAQoL, DLQI, което предполага че VEGF би могъл да се използва като потенциален маркер за болестна активност. При COMP и MMP-3 се установяват значително по-малко на брой корелации.

7.8. Предложената оценка по VAS за ефекта на терапията върху кожните и ставни симптоми има добра връзка съответно с “кожните” и “ставни” показатели и индекси и би могла да скъси времето за оценка на пациентите.

7.9. Не се открива разлика в резултатите между пациентите лекувани с отделните анти-TNF препарати. Поставя се въпросът за ефектът на ustekinumab върху мускулоскелетните прояви.

7.10. Прилагането на MTX към терапията с анти-TNF е свързано с по-добро качество на живот и по-ниска инвалидизация при пациентите, лекувани с анти-TNF препарати.

8. Приноси

8.1. Тестване на широк набор от въпросници, клинични индекси и индекси за активност в реалната клинична практика при пациенти с ПсА, лекувани с биологични средства, като са установени клинични предиктори за глобалната оценка на пациента за заболяването и инвалидизацията.

8.2. Предложени и тествани са визуални аналогови скали за оценка на терапевтичния ефект в двете основни области на ПсА – кожно и мускулоскелетно засягане.

8.3. За пръв път при български пациенти с ПсА са изследвани биомаркери, тясно свързани патогенетичния процес, като е сравнена връзката им с широк набор клинични показатели и оценки за качеството на живот.

8.4. Потвърждава се сходната ефективност между анти-TNF препаратите се повдига въпросът за еквивалентността с анти-IL12/23 особено относно мускулоскелетните прояви.

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд:

1. **А. Копчев**, С. Монов. Индекси за оценка на болестната активност и терапевтичния отговор при псориатичен артрит. Част I: периферен артрит, аксиално засягане, ентези, дактилит кожно и нокътно засягане, *сп. Медицински преглед*, 52, 2016 г., Н 6.

2. **А. Копчев**, С. Монов. Индекси за оценка на болестната активност и терапевтичния отговор при псориатичен артрит. Част II: композитни индекси, качество на живот и глобална оценка на пациент и лекар, *сп. Медицински преглед*, 53, 2017 г., № 1, 19-22.

3. **А. Копчев**, С. Монов. Серумни биомаркери при псориатичен артрит, *сп. Медицински преглед*, 2017 г., № 3

4. **А. Копчев**, С. Монов. Лечение на псориатичен артрит с биологични средства, *сп. Медицински преглед (под печат)*, 2017 г., № 4.

5. **A. Kopchev**, S. Monov et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), cartilage oligomeric protein (COMP) and matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) as serum biomarkers in psoriatic arthritis, *International Journal of Pharmaceutical Science Invention ISSN (Online): 2319 – 6718, ISSN (Print): 2319 – 670X www.ijpsi.org Volume 6 Issue 7 | July 2017 | PP. 08-12*