

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**  
**КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ**

---

---

*Д-Р МАРИАНА ИВАНОВА ГОЙЧЕВА*

**Клинична оценка на физическата функция във връзка с болестната  
активност и рентгенографската структурна увреда при болни с  
анкилозиращ спондилит от българската популация**

**Дисертационен труд**

за присъждане  
на научно-образователна степен "Доктор"

Научен ръководител:

Проф. д-р Румен Стоилов, д. м.

Научен консултант:

Доц. д-р Ирена Манолова, д. м.

**София, 2012**

# СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1.1. Общи характеристики на анкилозиращия спондилит	9
1.2. Исторически данни	12
1.3. Номенклатура	12
1.4. Класификационни критерии за АС	13
1.5. Не-рентгенографски аксиален СпА и АС	15
1.6. Разпространение на АС	17
1.7. Расово разпределение	19
1.8. Етиология и генетика	19
1.8.1. Хипотези. Роля на HLA-B27	19
1.8.2. Други генетични фактори	20
1.8.2.1. Не-B27 МНС гени	20
1.8.2.2. Не-МНС гени	20
1.8.3. Патофизиология на HLA-B27	21
1.9. Имунни ефекторни клетки и патологични лезии	23
1.10. Отговори на тъканно възстановяване	24
1.11. Влияние на АС върху качеството на живот	25
1.12. Социална значимост на АС и необходимост от комплексна оценка на здравния статус на страдащите от заболяването	26
1.13. Методи и средства за оценка на АС, препоръчани от ASAS	27
1.13.1. Клинична оценка на болестния процес при АС	29
1.13.1.1. Глобалната оценка на пациента за болестта като компонент от изследването на болните с АС	29
1.13.1.2. Гръбначната болка при оценката на АС	30
1.13.1.3. Гръбначната скованост при оценката на болните от АС	30
1.13.1.4. Гръбначната подвижност при оценката на болните от АС	31
1.13.1.5. Оценка на физическата функция	31
1.13.1.6. Оценка на периферните стави и ентезите	32
1.13.1.7. Оценка на умората в комплексното изследване на болните от АС	33
1.13.1.8. Болестната активност при оценката на болните от АС	33

1.13.2. Значение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП в оценката на болните с АС	34
1.13.3. Оценка на рентгенографските промени при диагностицирането и проследяването на болните	35
1.14. Съвременно лечение на АС	36
1.15. Оценка на отговора към терапията	38
1.16. Връзка между болестната активност, рентгенографската увреда и физическата функция при болните с АС	39
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	41
ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	42
ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	43
3.1. Пациенти	43
3.1.1. Включващи и изключващи критерии	44
3.1.1.1. Включващи критерии	44
3.1.1.2. Изключващи критерии	44
3.2. Подход на изследването	45
3.3. Дизайн на проучването	45
3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването	46
3.4.1. Клинични методи	46
3.4.1.1. Анамнеза и обективно състояние на болните	46
3.4.1.2. Физикално изследване на ОДА	46
3.4.1.3. Средства за оценка на болестната активност	46
3.4.1.4. Тестове за оценка на физическата функция	47
3.4.1.5. Оценка на отговора към терапията	48
3.4.2. Оценка на рентгеновите промени	48
3.4.3. Лабораторни методи за изследване на биомаркерите за болестна активност	49
3.4.4. Статистически методи	50
ГЛАВА IV. РЕЗУЛТАТИ	53
4.1. Клинично-лабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност при крос-секционния анализ	53
4.1.1. В цялата кохорта болни	53
4.1.1.1. Клинични показатели за болестна активност	53
4.1.1.2. Лабораторни биомаркери за болестна активност	55

4.1.1.3. Корелационни зависимости между възпалителните биомаркери и клиничните индекси за активност в цялата кохорта	57
4.1.2. Сравнителен анализ на болестната активност между групите болни с изолирано ангажиране на гръбнака от възпалителния процес и тези със съпътстващ активен периферен артрит	57
4.1.2.1. По отношение на клиничните показатели за болестната активност	58
4.1.2.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП	62
4.1.2.3. Корелационни зависимости между възпалителните биомаркери и клиничните индекси за активност при болните с изолирано ангажиране на гръбначния стълб от възпалителния процес и тези със съпътстващ активен периферен артрит	64
4.1.3. Сравнителен анализ на болестната активност между мъжете и жените с АС	66
4.1.3.1. По отношение на клиничните показатели на болестната активност	66
4.1.3.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП	69
4.1.3.3. Корелационни зависимости на клиничните и лабораторните параметри на болестната активност при двата пола.	69
4.2. Чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност на СУЕ и СРП за измерване на болестната активността на АС, класифицирана според оценката на лекаря и пациента и чрез BASDAI	71
4.3. Серумни нива на TNF- $\alpha$ във връзка с болестната активност на АС	74
4.4. Клинична оценка на физическата функция при крос-секционното изследване	76
4.4.1. В цялата кохорта болни	76
4.4.2. Съобразно наличието или липсата на периферен артрит	77
4.4.3. Индекси за функционална оценка при двата пола	79
4.5. Връзка на физическата функция с болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при АС	79
4.5.1 Корелационен анализ	81
4.5.2. Статистически модели за оценка на връзката между физическата функция с болестната активност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при АС	82
4.5.3. Статистически модели за оценка на рисковите факторите, повлияващи физическата функция и рентгенографската структурна увреда при АС	84
4.5.4. Математически модели за изчисляване на BASFI, HAQ-S и категорията на	85

DFI при АС	
4.6. Полови различия в клиничните характеристики, рентгенографския скор и функционалните резултати при АС	87
4.7. Оценка на промяната в болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на отговора към терапията чрез критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия при проспективното проучване.	91
4.7.1. При всички проследени болни, лекувани с различни фармакологични средства	91
4.7.2. При групата от болни, лекувани с НСПВС	94
4.7.3. При групата от болни, лекувани с БМАРЛ	97
4.7.4. При групата от болни, лекувани с TNF - блокиращ агент	100
4.7.5 Сравнителна оценка на отговора към терапията (ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия) и промяната в ASDAS при различните по лечение групи болни	104
ГЛАВА V. ОБСЪЖДАНЕ	106
5.1. Болестна активност	106
5.2. Физическа функция	116
5.3. Полови различия в тежестта на АС	121
5.4. Връзка между болестната активност, структурната увреда на гръбнака и физическата функция при АС	125
5.5. Оценка на промяната в индексите за болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на отговор към терапията чрез критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия	131
5.6. Перспективи за изследователската работа в областта на АС и СпА в международен план и предвиждан прогрес от изследванията	136
ИЗВОДИ	137
ПРИНОСИ	140
ПРИЛОЖЕНИЯ	142
БИБЛИОГРАФИЯ	178

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### *На кирилица*

АС - Анкилозиращ спондилит  
БКАРТ – Болесто-контролираща анти-ревматична терапия  
БМАРЛ- Болесто-модифициращи анти-ревматични лекарства  
ВАС – Визуална аналогова скала  
КТ - Компютърна томография  
МКФС – Метакарпофалангеални стави  
МРИ - Магнитно-резонансно изследване  
МТФС - Метатарзофалангеални стави  
НСПВС – Нестероидни противовъзпалителни средства  
ПИФС – Проксимални интерфалангеални стави  
ППС – Положителна предиктивна стойност  
РА - Ревматоиден артрит  
СИ - Сакроилиачни стави  
СМАРТ – Симптом-модифицираща анти-ревматична терапия  
СпА - Спондилоартрит  
СРП – С-реактивен протеин  
СУЕ – Скорост на утаяване на еритроцитите  
Т<sub>Ly</sub> – Т лимфоцити  
ТБС - Тазобедрена става  
ФТ – Физиотерапия

### *На латиница*

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society  
ASAS 5/6 – Критерии за подобрене на ASAS 20% в поне пет от шест сфери  
ASAS за частична ремисия - Критерии за частична ремисия на ASAS  
ASAS20 – Критерии за подобрене на ASAS 20%  
ASAS40 – Критерии за подобрене на ASAS 40%  
ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

ASDAS-CRP - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, изчислен със СРП  
ASDAS-ESR - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, изчислен със СУЕ  
ASQoL - Ankylosing spondylitis Quality of Life  
AUC- Area Under the Curve  
BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index  
BAS-G - Bath Ankylosing Spondylitis Global score  
BASMI - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index  
BASRI - Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index  
ВiP - Имуноглобулин-свързващ протеин  
CD163 - Cluster of differentiation 163  
CD4+ T - Cluster of differentiation 4+ Т клетки  
CD8+ T – Cluster of differentiation 8+ Т клетки  
DBA/1 мишки – Експериментален DBA/1 миши модел  
DFI – Dougados Functional Index  
DKK1 - Естествен инхибитор Dickkopf 1 на протеините Wnt  
ERAP-1 – Ген за аминопептидаза-1 на ендоплазматичния ретикулум  
EULAR - European League Against Rheumatism  
GLM - General linear model  
HAQ - Health Assessment Questionnaire  
HAQ-S - Health Assessment Questionnaire за Спондилоартропатиите  
HLA-B27 - Human leukocyte antigen B27  
IgA – Имуноглобулин А  
IgG – Имуноглобулин G  
IL-1 - Interleukin-1  
IL-17 – Interleukin-17  
IL-1F10 - Ген за Interleukin-1  
IL-1F5 - Ген за Interleukin-1  
IL-1R2 - Рецептор 2 за Interleukin-1  
IL-1RN - Ген за Interleukin-1  
IL-1A – Ген за Interleukin-1 alpha  
IL-1B – Ген за Interleukin-1 beta  
IL-23 – Interleukin-23

IL-23R – Рецептор за Interleukin-23  
IL-6 – Interleukin-6  
IL-6R $\alpha$  – Рецептор  $\alpha$  за Interleukin-6  
ISSAS - International Study on Starting tumour necrosis factor (TNF) blocking agents in Ankylosing Spondylitis  
MASES - Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score  
MHC – Major Histocompatibility Complex  
mSASSS - Модифициран Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score  
NF $\kappa$ B - Нуклеарен фактор  $\kappa$ B  
NK клетки – Natural killers клетки  
NYHA – New York Heart Association  
OASIS - Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study  
OMERACT - Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials  
OR - Odds Ratio  
ROC - Receive Operator Characteristics  
RLDQ - Revised Leeds Disability Questionnaire  
SASSS - Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score  
SD – Standard Deviation  
SNP - Единични нуклеотидни полиморфизми  
STIR - Short  $\tau$  inversion recovery  
Th0 - T helpers 0  
Th17 – T helpers 17  
TNF - Tumor Necrosis Factor  
TNFR1 - Рецептор 1 за Tumor Necrosis Factor  
TNF- $\alpha$  - Tumor Necrosis Factor- $\alpha$   
Wnt – Протеини Wnt  
 $\beta$ 2m -  $\beta$ 2 микроглобулин

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие в областта на спондилоартритите (СпА) настъпиха значителни промени. Несъмнено, те са отключени от разработването на редица нови ефективни терапевтични средства за анкилозиращия спондилит (АС). Преди, лечението на АС беше незадоволително и ограничено до физиотерапия и НСПВС. Създаването и регистрацията на съвременни лекарства налага използването на подходящи и валидизирани средствата за измерване на резултатите от клиничните проучвания. Във връзка с това, в съвременното се регистрира значителен напредък в насока стандартизиране на клиничните методи, целящи по-изчерпателната оценка на болестната активност, функцията и инвалидността, прогнозата на АС.

Огромен принос в изучаването на болестта има международната група за оценка на СпА (Assessment of SpondyloArthritis international Society - ASAS), известна преди като ASsessment in Ankylosing Spondylitis. Тя е основана през 1995г., с цел създаване на единство в множеството от изследвания в областта на АС и подобряване оценката на това инвалидизиращо заболяване. По-късно разширява обсега на дейността си към целия спектър от СпА и разпростира работата си върху терапевтичния отговор в клиничните проучвания, преоценка на съществуващите класификационни критерии и създаване на диагностични критерии за СпА. Мисията на ASAS е подпомагане и поощряване на клиничните изследвания в сферата на СпА. Крайната цел е подобряване на благополучието на болните и изхода на тези болести. Средствата за постигане на тази цел включват: (1) разширяване на познанията за СпА, (2) подпомагане на ранната диагноза, (3) създаване на валидизирани средства за оценка и (4) изучаване на терапевтичните режими. ASAS е световен форум, състоящ се от ревматолози, методолози, представители от фармацевтичната индустрия и други участници, с конкретен интерес и експертен опит в областта на АС. Работи в тясно сътрудничество с други организации, като групата Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials (OMERACT), чийто главен интерес е дизайна на клиничните проучвания в ревматологията и European League Against Rheumatism (EULAR).

Една от главните насоки в дейността на ASAS е очертаване на значимите прицели за изхода на АС и създаване на набор от оценъчни средства за клиничните проучвания (изследващи физиотерапевтичните методи на лечение и болестомодифициращите антиревматични средства), както и за клиничната практика (обособяване на набор от изследвания за клинично мониториране на болните). Тези

средства за изследване се обновяват периодично, като усилията са насочени към обхващане на всички сфери на болестта. Важно постижение със значително приложение е създаването на критериите за отговор към терапията за нуждите на клиничните проучвания (ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6 и ASAS за частична ремисия), на новия индекс за измерване на болестната активност Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), валидизирането на средствата за оценка на рентгенографската увреда и прогресия и за установяването на възпалителните промени с магнитно-резонансно изследване (МРИ).

Разработването на методите на оценка е стартирало с АС. Болестта е с типично засягане на аксиалния скелет и е прототип в спектъра от заболявания, включени в групата на СпА.

Сигурните и чувствителни към промени индекси и въпросници, оценяващи пълния спектър на болестни изяви са от съществено значение. Те са ценен метод за правилното насочване и разпределяне на здравните грижи и са част от рутинната клинична практика. Поради това ние са насочихме към изследване на основните сфери на болестния процес при АС – активност, функция и увреда, с цел по-пълното му охарактеризиране за българската популация от болни, прилагайки средствата за оценка препоръчани от ASAS.

## **ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1.1. Общи характеристики на анкилозиращия спондилит**

Анкилозиращият спондилит (АС) е хронично възпалително ревматично заболяване, ангажиращо сакроилиачните стави (сакроилиит, като отличителен белег), гръбначния стълб във вариабилна степен и по-рядко периферните стави. Той е инвалидизираща болест, с тежки последици както за болните, така и за обществото [Ward MM, 1998]. Степента на инвалидизация е съпоставима с тази при болните с ревматоиден артрит (РА) [Zink A, 2000].

Първичното огнище на възпаление при АС са сухожилните ентези и залавните места на лигаментите за костта, сакроилиачните и апофизалните стави. Болестта има три главни клинични прояви от страна на опорно-двигателния апарат: 1. симптоми от аксиалния скелет, 2. периферен артрит и 3. ентезит. Част от болните изявяват също

извън-гръбначни и извън-ставни прояви. Обичайно може да бъде засегната предната увея, под формата на остър преден увеит (ирит). Друга специфична органна локализация е възпалителното чревно заболяване. АС често се усложнява и от съпътстващи сърдечни прояви, включващи дилатация на аортния корен с аортна недостатъчност и проводни нарушения на сърцето, върхова белодробна фиброза, неврологични прояви - синдром на cauda equina (резултат на мултипли текални дивертикули или дилатирани лумбални сакове). Късно в хода на болестта може да се развие бъбречна (вторична) амилоидоза [O'Neill TW, 1992].

Патогномонични за АС са остеопролиферативните структурни увреди на **гръбнака**, които прогресират когато патологичната каскада е задействана и водят до гръбначни деформации. Те често създават функционални и психологични проблеми у болните, до невъзможност да гледат напред и до затруднения при осъществяване на ежедневните дейности [McMaster MJ, 1997]. В хода на заболяването може да възникнат флексионни контрактури на тазобедрените и коленните стави, които също допринасят за значителната инвалидизация. Симптомите на болестта и последващата ѝ прогресия водят до съществено повлияване на свързаното със здравето качество на живот. Клиничните прояви са отражение на настъпващите рентгенографски промени: синдесмофити и анкилоза на гръбнака, както и ерозивни лезии, склероза и в напредналите фази - анкилоза на сакроилиачните стави [Resnick D, 1994].

В ранните фази функционалните ограничения се дължат на възпалението и обичайно нарастват в хода на болестта, което е свързано с новото костно формиране. Въпреки, че повечето пациенти успяват да компенсират и поддържат функционалния си капацитет, част от тях са с бързо-еволютивен ход на болестта и развиват рано анкилоза в млада възраст.

**Периферният артрит** не се среща често при АС – приблизително в 25% от болните [Zochling J, 2005]. Обичайно възниква късно в хода на болестта [Cohen MD, 1983]. Появата му в ранния стадий, според някои автори, е прогностичен белег за бърза болестна прогресия [Garrett S, 1983]. Артритът на периферните стави отразява болестната активност (остро възпаление), повлиява и физическата функция, но рядко прогресира до значителни структурни увреди. Предимно в тазо-бедрените стави могат да настъпят тежки деструктивни поражения и прогресивни флексионни деформации, което като цяло се класифицира като аксиално засягане, а не от периферен тип [Zochling J, 2005]. Раменните стави може да се увредят от специфични по рода си ерозивни лезии на мястото на инсерцията на ротаторния маншон [Resnick D, 1979].

Извън-ставната чувствителност (**ентезит**), с определени локализации, е често оплакване при много от болните и също създава функционални проблеми.

Тежестта на болестта е резултат от активността на автоимунния възпалителен процес и неговите последици. Най-малко 1/3 от пациентите са с тежка форма на заболяването, водеща до значителна инвалидизация [Zink A, 2000]. Моделът и степента на болестна прогресия са вариабилни и не винаги са зависими от продължителността на болестта [Chamberlain MA, 1980]. Няма твърди прогностични параметри за агресивното протичане на АС, освен ранната рентгенографска увреда, която е предсказващ фактор за бъдеща структурна прогресия [Baraliakos X, 2005; van der Heijde D, 2004]. Точното прогнозиране на хода на заболяването е все още предизвикателство за клиницистите [Sengupta R, 2007].

Лонгитудинални проучвания показват, че деформациите и инвалидността се развиват през първото десетилетие на заболяването [Cohen MD, 1983]. Преживяемостта на болните с АС е редуцирана в сравнение с общата популация, с релативен риск от 1.93. Причините за смърт включват сърдечно засягане, цереброваскуларно увреждане, милигнени заболявания, бъбречна недостатъчност, пневмония и други. Поради тези причини, АС не се счита за бенигнено състояние [Gladman D, 2003].

АС е до голяма степен генетично детерминирано заболяване, което има подчертана асоциация с HLA-B27. Причислява се към спондилоартропатиите (SpA). Това е група, състояща се от взаимно-свързани, хетерогенни заболявания (табл. 1) [Dougados M, 1991]. Обединението им се базира на общи клинични белези (табл. 2).

**Табл. 1** Класификация на спондилоартропатиите [Dougados M, 1991]

Анкилозиращ спондилит
Синдром на Reiter/реактивен артрит
Артропатии при възпалителни чревни заболявания (болест на Crohn, улцерозен колит)
Псориатичен артрит
Недиференцирани спондилоартропатии
Ювенилен хроничен артрит: ювенилен анкилозиращ спондилит

**Табл. 2** Клинични характеристики на спондилоартропатиите [Dougados M, 1991]

Типичен характер на периферния артрит: предимно на долните крайници, асиметричен
Тенденция към рентгенологично установим сакроилиит
Отсъствие на ревматоиден фактор
Липса на подкожни възли и други екстраартикуларни прояви на ревматоидния артрит
Припокриващи извънставни прояви, характерни за групата (напр. преден увеит)
Фамилна агрегация
Асоциация с HLA-B27

## 1.2. Исторически данни

Първите данни за АС датират от края на XIX век. През 1850г. Brodie описва клиничните характеристики на 31 годишен мъж, който оформя анкилозирал гръбнак и “понякога страда от тежко възпаление на окото”. През 1884г. Struempell от Германия съобщава за двама пациенти, които развиват пълна анкилоза на гръбнака и тазобедрените стави [Strumpell A, 1884]. Скоро това клинично съобщение се последва от описание на болестта от von Bechterew от Петербург, Русия и Pierre Marie от Франция [Bechterew von W, 1893; Marie P, 1889]. Roentgen създава техниката на  $\gamma$  - лъчението през 1896г., но едва през 1930г. се установява увредата на сакроилиачните стави, понастоящем считана като отличителна рентгенологична черта на АС.

## 1.3. Номенклатура

Терминът АС произхожда от гръцките корени *ankylos* (“изкривен/извит”), който понастоящем обичайно означава сливане или срастване и *spondylos* (“междупрешленен диск”). Тъй като анкилозата на гръбнака има тенденция за поява в късните стадии и не се среща при много от пациентите с лека форма на болестта, се счита, че би било по-правилно заболяването да се преименува на “спондилит” или “спондилитна болест” [van der Linden S, 2005]. Накратко се дефинира като “група от процеси, които по механизъм, благоприятстван от HLA-B27 и при отсъствие на сепсис или метаболитно заболяване, водят до дифузен спондилит” [Arnett F, 1987].

#### 1.4. Класификационни критерии за АС

Както при много други заболявания, чиято етиология не е точно изяснена, диагнозата на АС се базира на клиничните особености. В ежедневната практика предполагаемата клинична диагноза на болестта обичайно се подкрепя от рентгенологични доказателства за сакроилиит. В действителност, АС се смята от голяма част от клиницистите за “симптоматичен сакроилиит”. Изявата на сакроилиит, сам по себе си, не означава неминуемо наличие на АС [Khan MA, 1985]. В болшинството от случаите болестта започва от сакроилиачните (СИ) стави и те почти винаги се засягат, така че рентгенографския сакроилиит е решаващ критерий за диагнозата.

Понастоящем за диагностицирането на АС са общоприети модифицираните Ню Йоркски класификационни критерии от 1984г. (табл. 3) [Van der Linden SM, 1984a]. Те са създадени в пре-МРИ ерата, когато образните технологии са били ограничени до конвенционалната рентгенография и компютърната томография (КТ).

**Табл. 3** Модифицирани Ню Йоркски критерии за анкилозиращ спондилит (1984) [Van der Linden SM, 1984a] (*Чувствителност 83%, специфичност 98%*).

#### **Модифицирани Ню Йоркски критерии за анкилозиращ спондилит (1984)**

➤ Клинични критерии:

- Болка ниско в гърба и скованост, с продължителност над 3 месеца, които се подобряват от раздвижване и не се облекчават от покой.
- Ограничение в подвижността на поясния гръбнак в сагиталната и фронталната равнини.
- Ограничение в разгръщането на гръдния кош, спрямо нормалните стойности за възрастта и пола.

➤ Рентгенологичен критерий:

- Сакроилиит  $\geq 2$  степен двустранно или 3-4 степен едностранно.

**Дефинитивен АС се приема, ако е налице рентгенологичния критерий в съчетание с поне един клиничен критерий.**

Тези критерии съдържат изискването продължителността на възпалителната болка в гърба да надвишава три месеца. Понякога съществува затруднение при разграничаването на симптомите на болка в гърба от механичен и възпалителен тип. За отдиференцирането на възпалителната болка в гърба вече съществуват три групи критерии: критерии на ASAS (приложение 1) [Sieper J, 2009a], критерии на Calin (приложение 2) [Calin A, 1977] и Берлински критерии (приложение 3) [Rudwaleit M, 2006]. Те имат сходна стойност, поради което биха могли да се прилагат с еднакъв успех в ежедневната клинична практика. Според някои автори, новосъздадените и валидизирани критерии на ASAS за възпалителна болка в гърба от 2009г. са с подобрени качества (добри показатели за чувствителност и специфичност), в сравнение с широко използваните критерии на Calin [Sieper J, 2009a].

Другите два клинични пункта от модифицираните Ню Йоркски критерии за АС, “ограничение в подвижността на поясния гръбнак” и “ограничение на разгръщането на гръдната клетка”, отразяват по-голяма болестна продължителност и обичайно не са представени при ранното заболяване [Goei The HS, 1985]. Това са част от причините те да не са добре пригодени за ранна диагноза [Van der Linden S, 2005].

С помощта на модифицираните Ню Йоркски класификационни критерии от 1984г., диагнозата АС се базира главно на наличието на рентгенографски промени в сакроилиачните стави, надвишаващи 2 степен едностранно. Конвенционалната рентгенография е метод, чрез който се визуализират хроничните костни и ставни увреди каквито са деструктивните лезии (ерозии) и предимно проявите на ново костно формиране (остеосклероза и анкилоза). Те се развиват бавно в хода на болестния процес и в действителност могат да минат няколко години на постоянна или флукуираща болестна активност, преди възпалителните структурни увреди да станат откриваеми чрез рентгеновото изследване [Mau W, 1987; Bennett AN, 2008].

От публикуваните съобщения става ясно, че има продължително забавяне от средно около 8 и повече години между началото на симптомите и поставянето на диагнозата, основно поради изискването за документиран доказателства за рентгенографски сакроилиит [van der Linden S, 1984a; Moll JM, 1974; Braun J, 2003; Feldtkeller E, 2000]. Това влошава клиничните резултати [Stone M, 2005] и допринася за физическата и професионалната нетрудоспособност на болните. Друг познат проблем е вариабилността между различните, както и между един и същ специалист при интерпретирането на рентгенографиите, което също може да въздейства на специфичността на класификационните критерии [van der Linden S, 1984a].

Недостатъците на тези критерии са отчетени от международната работна група ASAS, както по отношение на надеждната оценка на сакроилиита чрез рентгенография, така и при пропускането на ранните случаи, поради изискването за задължително наличие на рентгенографския критерий [Braun J, 2003].

Поради горепосочените причини, въпреки своята специфичност, модифицираните Ню Йоркски критерии за АС не са подходящи за диагностициране в ранните фази на болестта.

### **1.5. Не-рентгенографски аксиален СпА и АС**

При съвременните достижения на техниката, най-добро визуализиране на ранните стадии на сакроилиита и спондилита дава магнитно-резонансното изследване (МРИ). Неговото основно предимство е предоставянето на обективни доказателства за острия възпалителен процес както в костта, така и в СИ стави - сакроилиит, спондилит и спондилодисцит [Braun J, 1994; Braun J, 1998b; Yu W, 1998; Bollow M, 2000; Puhakka KB, 2004], докато конвенционалната рентгенография на гръбнака и СИ стави и компютърната томография се използват предимно за откриване на хронични структурни промени, настъпили в тях.

Магнитно-резонансната техника, която позволява обективизирането на активното възпаление, е важно средство за ранна диагноза на сакроилиита, когато той все още не е изявен на рентгенография, т. нар. не-рентгенографски сакроилиит. Поради това, понастоящем МРИ на СИ стави е включено като втори образен метод, в допълнение към конвенционалната рентгенография, в новите класификационни критерии за аксиален (приложение 4 и 5) [Rudwaleit M, 2009b] и периферен СпА (приложение 6 и 7) [Rudwaleit M, 2011].

Според съвременните концепции, на пациентите, които изявяват болка в гърба и сакроилиит на МРИ, неизпълващи възприетите критерии за АС, се гледа като ранен (не-рентгенологичен) стадий на един и същ болестен спектър [Rudwaleit M, 2005]. Лонгитудинални проучвания, в някои от които са включени само пациенти  $\geq 17$ г. [Poddubnyy D, 2011], сочат следния процент на прогресия на не-рентгенографския аксиален СпА към АС (табл. 4).

**Табл. 4** Прогресия от не-рентгенографски аксиален СпА към АС: лонгитудинални проучвания

	<b>0-2г.</b> [Sampaio-Barros PD, 2010; Poddubnyy D, 2011]	<b>2-9г.</b> [Sampaio-Barros PD, 2010; Schattenkirchner M, 1987; Sany J, 1980; Mau W, 1988; Oostveen J, 1999; Bennett AN, 2008]	<b>≥10г.</b> [Sampaio-Barros PD, 2010; Mau W, 1988]
<b>% на прогресия</b>	<b>8-12%</b>	<b>20-45%</b>	<b>36-59%</b>

- В съобщените проучвания са използвани различна методология и дефиниции за болестта
- Повечето проучвания са включили при изходното изследване смесени форми на заболяването (аксиална и периферна)
- В нито едно от проучванията не са приложени критериите на ASAS за аксиален СпА
- Съобщени са данни от различни източници, обхват на броя наблюдавани болни 23-119

Част от болните остават в нерентгенографския стадий на аксиален СпА и не развиват рентгенографски сакроилиит и синдесмофити.

Новите класификационни критерии разшириха спектъра на СпА, чрез включване на ранните форми на заболяване, в допълнение към АС [Rudwaleit M, 2009a; Rudwaleit M, 2009b]. Проектът за създаването им доведе до разделяне в класификацията на предоминантно аксиална или периферна форма на СпА. Терминът „аксиален СпА” вече обхваща пациентите с хронична болка в гърба, които имат АС, определен от наличието на дефинитивни рентгенографски структурни промени на СИ стави, както и тези с ранна или абортивна форма на СпА, дефинирана от наличието на сакроилиачно възпаление, обективизирано чрез МРИ (образно рамо на класификационните критерии), или наличие на HLA B27 в комбинация с типичните за СпА особености (клинично рамо на класификационните критерии) [Rudwaleit M, 2009c; Sieper J, 2009b].

През 2009г. работната група за МРИ на ASAS/OMERACT е приела консенсус, относно дефинирането на сакроилиита чрез това изследване, т. нар. „положителен МРИ”, с цел приложение в класификационните критерии на ASAS, (табл. 5) [Rudwaleit M, 2009c].

**Табл. 5** Дефиниране на активните възпалителни лезии („положителен МРИ”) на сакроилиачните стави: [Rudwaleit M, 2009c]

- Задължително е наличието на сигурен костно-мозъчен едем/остеит, който е високо-суспектен за сакроилиит.
- Самостоятелното наличие на синовит, капсулит или ентезит, без субхондрален костно-мозъчен едем/остеит е съвместимо, но недостатъчно за поставяне на диагнозата активен сакроилиит.
- Техниката short  $\tau$  inversion recovery (STIR) е обичайно достатъчна за откриването на активни (остри) възпалителни лезии, с изключение на синовита, който не може да се установи само със STIR
- Количество на сигналите, което се изисква: Ако е наличен само 1 сигнал (лезия), той трябва да е представен поне в два съседни среза. Ако има повече от 1 сигнал на един срез, тогава е достатъчен 1 срез.

## 1.6. Разпространение на АС

Има вариации в съобщаваната в популационни проучвания честота на заболяването. Според някои автори е изчислена между 0.1% - 1.1% от популацията [Андреев Т, 1986; van der Linden SM, 1984b; Braun J, 1998a], според други е между 0.5% и 1.6%, до съобщавана честота от 2% за някои етнически групи [Gran JT, 1998; Khan MA, 1998]. Във Франция средната честота на АС е 0.08% (0.03 - 0.15%) [Saraux A, 2005], в Германия – 0.55% (0.18 - 0.92%) [Braun J, 2005a], в Китай 0.22% (0.18 - 0.26%) [Xiang YJ, 2009]. В САЩ честотата се движи между 0.13 - 0.52% [Helmick CG, 2008].

По-често се среща при мъжете, в сравнение с жените. Съотношението мъже към жени е 2–3:1 [Андреев Т, 1986; Gran JT, 1998; Khan MA, 1998]. В повечето изследвани кохорти с АС преобладават мъжете, но в проучване от 1996г. съотношението мъже/жени достига приблизително 1:1 [Masi AT, 1996]. Вероятни причини за тези резултати са прицелно

насочване към идентифицирането на мъжете с АС. Съобщаваната промяна в съотношението е свързана с повишената осведоменост на жените за болестта.

Началото на заболяването е обичайно в млада възраст (късно юношество и ранна зряла възраст). Средна възраст при дебюта на болестта - 26 години. Възникването след 45 годишна възраст е рядкост [van der Linden SM, 1984b; Braun J, 1998a].

Честотата на АС е в тесен паралел с тази на HLA-B27 (приложение 8). Това се отнася за субтипите B27, асоциирани с болестта [Коларов Зл, 1995; Стоилов Р, 1994; D'Amato M, 1995; Lopez-Larrea C, 1995; Nasution AR, 1997]. Досега са известни 60 субтипа (алотипа) на HLA-B27: В\*2701 до В\*2760 [IMGT/HLA Database]. Преди се смяташе, че В\*2709, който се среща главно в Сардиния, Италия [D'Amato M, 1995; Nasution AR, 1997] е протективен субтип, но вече има съобщени единични случаи на носителство на този антиген при болни с възпалително заболяване на гръбнака [Olivieri I, 2007; Cauli A, 2007]. За HLA-B\*2706, който е разпространен предимно в Източна Азия също се твърдеше, че няма връзка със заболяването, но сега отново е отхвърлена тезата, че е абсолютно протективен, а се приема, че има по-слаба асоциация с болестта. Посочените открития обясняват по-ниската честота на АС в тези региони [D'Amato M, 1995; Lopez-Larrea C, 1995; Nasution AR, 1997]. Тези епидемиологични данни имат не само научна стойност, защото много от разликите между болесто-асоциираните и не-асоциираните субтипове биха могли да разкрият важна нишка към механизма на връзката на B27 с АС [van der Heijde D, 2010]. В\*2706 и В\*2709 се различават от болесто-асоциирания В\*2705 субтип по аминокиселинна позиция 116 (за двата субтипа) и позиция 114 (В\*2704) в антиген-свързващия джоб на B27, който осъществява връзката със С-терминалната област на антигенния пептид (приложение 9). Поради това, пептидите, съдържащи аргинин или тирозин в С-терминалния си участък не се свързват с B27 [D'Amato M, 1995].

В общата популация АС се развива в около 1-2% от HLA-B27 позитивните носители на болесто-асоциирания B27 субтип [Brown MA, 2000], като има регионални и географски различия. Например в северна Норвегия честотата му е 6.7% от положителните за HLA-B27 [Gran JT, 1984]. Заболяването е по-често сред HLA-B27 позитивните роднини от първа степен на родство. Установено е, че 10-30% от тях имат признаци и симптоми на АС [Van der Linden S, 1984b]. Фамилната анамнеза е важен рисков фактор за заболяването [Андреев Т, 1986; Van der Linden S, 1984b].

Счита се, че АС е най-честото възпалително заболяване на гръбнака по света, засягащо сравнително висок процент от популацията. Вследствие на силната асоциация с HLA-B27, има постепенно спадане на честотата на болестта от популациите,

населяващи северните географски ширини към населението на по-южните. На базата на съвсем умерена преценка, броя на болните от АС надвишава значително 600 000 в Европа и 350 000 в САЩ [Gran JT, 1993]. Възможно е честотата на засегнатите от болестта да е 10-кратно по-висока от съобщаваната, но липсват висококачествени епидемиологични данни за много региони по света. За България също няма съвременни епидемиологични проучвания за разпространението на заболяването.

## **1.7. Расово разпределение**

АС се среща във всички региони на света, но има расово-свързани разлики в честотата му. Те са отражение на различията в разпространението на HLA-B27 сред расите. Приблизително 90% от болните от бялата раса притежават HLA-B27. АС и HLA-B27 (честота на B27 под 1%) почти липсват у африканските негри и населението на Япония. При американските негри, поради расово примесване с белите, 2% притежават B27, но само около 50% от болните негри са носители на B27 антиген. Респективно, американските негри са засегнати далеч по-рядко от белите американци [van der Linden S, 2005].

## **1.8. Етиология и генетика**

### **1.8.1. Хипотези. Роля на HLA-B27**

Точната етиология на АС, заболяване с изразена генетична компонента, е все още неизяснена. Подчертаната асоциация с някои, но не всички субтипове на HLA-B27, потвърждава схващането, че болестта се дължи на генетично детерминиран имунен отговор към фактори на околната среда у възприемчиви индивиди. Генетичният маркер HLA-B27 е представен в 80-98% от болни с АС от бялата раса, за разлика от наличието му само в около 8% в общата популация [van der Linden S, 2005].

Смята се, че Грам-отрицателни бактерии, като *Klebsiella*, притежават антигени, подобни на HLA-B27 и предизвикват образуването на кръстосано-реагиращи антитела, които се свързват с HLA-B27 - положителните клетки и водят до развитие на болестта. В частност, предмет на продължаващи дебати е ролята на полизахаридите на *Klebsiella pneumoniae*, тъй като нивата на антителата от клас IgG и IgA срещу тези бактерии са повишени при болните с АС, в сравнение със здравите контроли [Ahmadi K, 1998]. Съгласно това схващане, заболяването може да се разглежда като краен стадий на

повтарящи се епизоди от *Klebsiella* - реактивен артрит. Хипотезата за артритогенни пептиди допуска, че болестта възниква, когато външен антигенен сигнал активира автореактивните Т клетки, разпознаващи ендогенните пептиди, представени от HLA-B27. При естествени условия HLA-B27 молекулата на повърхността на антиген-представящите клетки, представя ендогенни пептиди на CD8+ Т клетки. Освен предимно ендогенни, тези пептиди, които обичайно са късоверижни (съставени от девет аминокиселини), могат също да бъдат от вирусен или бактериален произход при наличието на инфекция. Вероятно е HLA-B27 - позитивните индивиди, носители на различни субтипове, да се различават по тяхната способност да представят пептиди на автореактивните цитотоксични Т клетки. За обяснение на асоциацията на HLA-B27 със СпА са предложени различни хипотези, сумирани в приложение 10.

### **1.8.2. Други генетични фактори**

Прогресът в генетичните изследвания на СпА показва, че асоциацията на АС с В27 е по-комплексна и че има не-В27 МНС и не-МНС гени, които са важни за предразположението към заболяването.

#### **1.8.2.1. Не-В27 МНС гени**

Известни са и други HLA антигени от В локуса, за които също е установена повишена асоциация с АС. Това са антигени от т. нар. В27 крос – реактивна група или “СРЕС” антигени. Към тях се причисляват В7, В22, В40. Според проучване на проф. Андреев, те се срещат в 34.3% от страдащите от АС, които са негативни за HLA-B27 [Андреев Т, 1986].

Установяването на ролята на другите МНС гени, кодиращи възприемчивост, е голямо предизвикателство, поради огромния брой вариации в различните локуси на МНС и множеството неравновесни връзки между тях. Липсват обширни проучвания, с достатъчна компактност на маркерите, за идентифицирането на специфичните гени, въпреки че тези хаплотипове играят съществена роля и допринасят за риск, който се изчислява на 34% [Sims AM, 2007].

#### **1.8.2.2. Не-МНС гени**

Дял в повишения риск за заболяването имат не-МНС локусите и той надвишава генетичния риск за РА. Изследователският интерес е насочен към генетичните техники,

изследващи единичните нуклеотидни полиморфизми (SNP), които целят скриниране на повече региони от човешкия геном за идентифициране на гените, асоциирани със СпА. Все още няма съобщения за проучвания върху цялостния геном, но са представени изследвания на 14 500 обичайни нееднозначни SNP и е идентифицирана връзката на болестта с гените за рецептора на IL-23 (IL-23R) и аминокептидаза-1 на ендоплазматичния ретикулум (ERAP-1) [WTCCC,TASC, 2007]. IL-23R е свързан с възпалителните чревни заболявания и псориазиса. Неговата асоциация със СпА е установена в контролирани кохортни проучвания, проведени в Испания и Канада [Duerr RH, 2006; Cargill M, 2007; Rueda B, 2008; Rahman P, 2008].

ERAP-1 гена участва в две биологични функции: (1) лизиране на N-терминалния участък на пептидите в ендоплазматичния ретикулум преди транспортирането им до клетъчната повърхност, където те се свързват с клас I HLA молекули и се представят на Т клетките и [Chang SC, 2005] (2) почистване на повърхностно-експресирани цитокинови рецептори, като рецептор 1 на TNF (TNFR1), IL-6R $\alpha$  и IL-1R2 [Cui X, 2002; Cui X, 2003a; Cui X, 2003b]. Понастоящем тази връзка е установена в три канадски контролирани кохортни проучвания, които установяват специфичен ERAP-1 хаплотип, силно асоцииран с болестта и в трите кохорти [Maksymowych WP, 2009a]. Остава да се установи кой от вариантите му е свързан в най-голяма степен с болестта и точната му роля. Това е важна насока за изследване, тъй като допринасящия популационен риск на този локус е изчислен на 26%.

Асоциацията на членовете на IL-1 генния клъстер, разположен върху хромозома 2q13, е съобщена в няколко проучвания в кавказки и азиатски популации, въпреки че липсва последователност при идентифицирането на основния ген, свързан с болестта [Timms AE, 2004; Maksymowych WP, 2006]. Тази област се състои от девет гени, включващи проинфламаторния IL-1 агонист, IL-1A и IL-1B, анти-инфламаторния IL-1 антагонист, IL-1RN и шест гени с неизвестна функция - от IL-1F5 до IL-1F10. Съвременен мета-анализ показва силната асоциация на AC с варианти на IL-1A гена, въпреки че допринасящия популационен риск е изчислен само на 4% до 6% [Sims AM, 2008].

### **1.8.3. Патофизиология на HLA-B27**

Събраните през последното десетилетие експериментални доказателства подкрепят класическата и не-класическата роля на HLA-B27 в патофизиологията на болестта. Класическата роля е да представя пептиди, произлизащи от протеолизата на

интрацелуларни протеини, на CD8+ Т клетките в тримолекулярен комплекс, заедно с  $\beta 2$  микроглобулин ( $\beta 2m$ ) на повърхността на антиген представящите клетки. Данните, подкрепящи класическата роля на B27 са получени в резултат на непрекъснатото подобряване на B27 трансгенните миши модели на болестта. Допълнителното въвеждане на човешки  $\beta 2m$  у предразположени, но здрави HLA-B27/човешки  $\beta 2m$  двойно-трансгенни плъхове, подпомага повърхностната експресия на B27 в тримолекулярен комплекс и индуцира по-тежък артрит [Tran TM, 2006]. Все пак откритието, че проявите на болестта могат да се наблюдават в отсъствието на функционалните CD8+ Т-клетки, хвърля съмнение върху класическото Т-клетъчно разпознаване от B27 [Taurog JD, 2009]. Демонстрирането на асоцииран с болестта B27-ограничен Т клетъчен отговор е също трудно. Описани са няколко примера на такова представяне на антигени, свързани характерно с B27 субтипове. Сложността на процесите се потвърждава от рентгеновата кристалография, сочеща че дадени собствени пептиди могат да се свържат в двойно-подсилена връзка с B\*2705, докато с B\*2709 се свързват само с единична връзка. Това води до липса на Т-клетъчно разпознаване при B\*2709, но не и у B\*2705 позитивните индивиди [Hulsmeier M, 2004].

Биологията на HLA-B27, несвързана с антигенното представяне, също е включена в генезата на болестта. Вниманието е фокусирано към склонността на B27 към нарушено нагъване [Mear JP, 1999]. Вследствие на това се натрупват тежки вериги B27 в ендоплазматичния ретикулум. Там те се свързват с имуноглобулин-свързващ протеин (BiP), измествайки определени ефекторни молекули. Това отключва стресови отговори в клетката, водещи до активацията на гени, кодиращи нуклеарен фактор (NF) $\kappa$ B и проинфламаторни цитокини. Значимостта на тези открития за болестта са подложени на съмнение на базата на други данни, сочещи че болесто-свързаните и несвързаните B27 субтипове се нагъват еднакво ефикасно [Galocha B, 2008]. Друго свойство на HLA-B27, заложено в генезата на AC, е способността да формира тежко-верижни хомодимери и това е съобщено както *in vitro*, така и при болни индивиди [Kollnberger S, 2002; Santos SG, 2008]. Свързването на хомодимери към различни имуномодулаторни рецептори върху В, Т, NK и моноцито-макрофагеалните клетки стимулира освобождаването на TNF- $\alpha$  [Kollnberger S, 2007].

## 1.9. Имуни ефекторни клетки и патологични лезии

Системните проучвания върху хистопатологичните и имунопатологичните лезии при СпА потвърждават значимостта на концепцията за ентезита и важността на хрущяла като прицелна тъкан. Възпалителните лезии в аксиалния и периферния скелет се характеризират с мекотъканно възпаление и субхондрално възпаление на костния мозък, с натрупване на CD8+- и CD4+ Т-клетки, В клетки, макрофаги и остеокласти [Laloux L, 2001]. В частност, то е представено в периферните ентези, които са обект на биомеханичен стрес и са богати на фиброхрущял, съдържащ тип II колаген и агреканови протеогликани. Такава е инсерцията на Ахилово сухожилие за калканеуса. Сходни проучвания върху феморалната главичка, след артропластика на тазобедрените стави (ТБС), показват субхондрално възпаление, което не се наблюдава повече след премахване на надлежащия хрущял [Appel H, 2006]. Имунизацията с агрекан от хиалинен хрущял или протеогликана верзикан от анулус фиброзус, спиналните лигаменти, СИ стави, артериалната съдова стена и увеята, индуцира спондилит, наподобяващ човешко заболяване [Zhang Y, 1998; Shi S, 2003]. Съвременни проучвания разкриват, че хондроцитите също могат да представят антигена на CD8+ Т клетките. В27-ограниченият CD8+Т- клетъчен отговор към собствени пептиди с хрущялен произход е демонстриран при заболяването у човека [Kuhne M, 2009; Atagunduz P, 2005].

Периферният синовит и ентезита при СпА, както и чревното възпаление се характеризират с клетъчна инфилтрация със субтип макрофаги, експресиращи CD163 рецептор-«чистач» и притежаващи способността да секретират TNF- $\alpha$  и IL-1 в отговор на бактериални липополизахариди [Baeten D, 2002]. Съвременни проучвания върху TNF- $\alpha$  суперекспресиращи миши модели насочва вниманието към мезенхимните стромални клетки като основни прицелни клетки, които се активират чрез TNF- $\alpha$  сигнален път посредством TNFR1 рецептор [Armaka M, 2008]. Тези животински модели развиват спонтанно възпалително заболяване, характеризиращо се с илеит, подобен на болестта на Crohn, сакроилиит, ентезит и периферен артрит. Имунохистологично са установени плътни клетъчни инфилтрати от T $\gamma$  и макрофаги, експресиращи TNF- $\alpha$  в сакроилиачните стави на болни с ранно заболяване [Braun J, 1995]. Тези данни, в комбинация с големия напредък в терапевтичните интервенции с анти-TNF $\alpha$  агентите, ясно утвърждават важността на TNF- $\alpha$  като основен цитокин, медиращ възпалението при СпА.

Откритието за асоциация на болестта с вариации в IL-23R насочи интереса към T клетките, експресиращи Th17 фенотип, като потенциално важен ефектор при SpA. IL-17 индуцира продукцията на проинфламаторни цитокини от определени клетъчни типове в ставата. Има съобщения, описващи повишени нива в синовиалната течност и серума на този цитокин при болни със SpA [Jandus C, 2008]. Експресията на IL-17 се регулира от IL-23, което води до експанзия и поддържане на Th17 субгрупата. Терапевтичните стратегии насочени към IL-23 са успешни при псориазис. IL-6 също е ключов цитокин при SpA, взаимодействайки с IL-23 в отключването на диференциацията на Th0 клетките към Th17 фенотип [Acosta-Rodriguez EV, 2007].

### **1.10. Отговори на тъканно възстановяване**

В днешно време започнаха да излизат найве основните механизми, ръководещи тенденцията за трайна активация на процеса на тъканно възстановяване при SpA, главно новото костно и хрущялно формиране. Те се изясняват чрез опитите с животинските модели, въпреки че формалното пренасянето върху хората остава предизвикателство. Интересът към тези модели нарастна след събирането на данни, че анти-TNF- $\alpha$  агентите не могат да преустановят новото костно формиране, хвърлящо съмнение върху хипотезата, че възпалението и анкилозата са свързани [van der Heijde D, 2008a; van der Heijde D, 2008b; van der Heijde D, 2009a]. Основният експериментален животински модел е бил мишият анкилозиращ ентезит. Възрастни мъжки DBA/1 мишки спонтанно развиват олигоартрит, в частност на ставите на ходилата, след груповото изолиране в клетка на мъжки екземпляри от различни котила. Краткият период на остро възпаление се последва от ентезиална и периостална клетъчна пролиферация, хондрогенна диференциация, костно формиране и в крайна сметка - ставна анкилоза [Lories RJ, 2005; Lories RJ, 2007]. Сигналите, предадени от костните морфогенни протеини са от значителна важност в ранните стадии на болестта при тези животински модели. Демонстрирани са също в човешки биоптати от ентезиални лезии в инсерцията на Ахилово сухожилие при болни с AC [Lories RJ, 2005]. При тези животински модели е показано, че etanercept не повлиява върху инцидентите, тежестта или прогресията на артритата [Lories RJ, 2005]. В противоположност на AC при човека, ново хрущялно и костно формиране в областта на ентезите, са наблюдавани само в периферните стави и не се установяват в гръбнака. При други животински модели е посочено, че протеините

(Wnt) и техният естествен инхибитор Dickkopf (DKK)1 участват в регулацията на новото костно формиране [Diarra D, 2007].

Проспективни проучвания, които оценяват неинвазивно гръбначното възпаление чрез МРИ, са в подкрепа на известна връзка между възпалението и анкилозата. Няколко съобщения описват асоциацията в различна степен между наличието на костно-мозъчен едем във вертебралните ъгли на МРИ и последващо развитие на синдесмофити в кореспондиращите зони на рентгенография след 2-годишно проследяване [Baraliakos X, 2008; Maksymowych WP, 2009b; van der Heijde D, 2008c; Chiochchanwisawakit P, 2009]. Въпреки тези находки, болшинството от нови синдесмофити се формират в областта на ръбовете на прешленните тела, където образното изследване не показва възпаление [van der Heijde D, 2010].

### **1.11. Влияние на АС върху качеството на живот**

АС възниква през второто или третото десетилетие, с пик към средата на 20-те години [Zink A, 2000]. Прогресията може да настъпи през икономически активните години и да повлияе по-голямата част от живота на болните [Lubrano E, 1999]. Заболяването засяга много сфери от човешкия живот, като клиничните симптоми оказват въздействие върху съня, настроението, мотивацията и способността за справяне с ежедневните активности [Doward LC, 2003]. Chamberlain съобщава, че 2/3 от болните мъже имат затруднения в работата, 1/3 имат социални проблеми и над 2/3 имат нарушения в сексуалната активност. При тях по-често се забелязват реактивна депресия и фрустрация, съчетани с нарушена оценка за собствената личност и социално враждане. Често се установяват проблеми, свързани с енергичността и тонуса [Chamberlain MA, 1983]. Голяма част от болните имат влошено самовъзприятие и стимул за пълноценен живот [Ward MM, 1999; Doward LC, 2003; Dagfinrud H, 2005].

Едно от големите опасения на страдащите от болестта е относително загубата на независимостта. Много от тях съобщават, че се нуждаят от помощ при обличането, къпането и пазаруването. Изразяват несигурност за бъдещето си, в частност във връзка с неясната болестна прогресия. Повечето от пациентите са обезпокоени за външния си вид, притесняват се, че са прегърбени и не изглеждат добре. АС повлиява връзката на болните със семейството и приятелите, ограничава социалния им живот. Голяма част от тях коментират, че подбират местата, които посещават, в зависимост от толерантността която срещат. Състоянието често е причина за напрежение в семейството. Поради

фрустрацията си, страдащите от болестта често се разгневяват на най-близките си. Всички тези особености свидетелствуват за значителния отпечатък, който болестта дава върху стила и качеството на живот [Doward LC, 2003].

За измерването на свързаното със здравето качество на живот при АС е създаден болесто-специфичен въпросник - Ankylosing spondylitis Quality of Life (ASQoL) (приложение 11) [Doward LC, 2003]. При клинични опити е показано, че той отговаря на анти-TNF- $\alpha$  терапия [Helliwell PS, 2002], но е по-малко полезен при изследване на промените след физикална терапия или стандартни грижи [van Tubergen A, 2001; Haywood KL, 2002].

Повечето генерични въпросници за здравето са с чувствителност към промените около 50%, в сравнение с болесто-специфичните измервания [Wells G, 1999], което отразява обобщения характер за оценката на различни болестни състояния и затова имат ограничено приложение в клиничната практика. Въпреки това, могат да бъдат полезни при изследванията, когато липсва кореспондиращо болесто-специфично измерване или при сравнението на здравословното състояние при различните болести.

#### **1.12. Социална значимост на АС и необходимост от комплексна оценка на здравния статус на страдащите от заболяването**

Късните последици на заболяването са подобни на тези при РА и са свързани със значителна икономическа загуба за обществото (висока директна и индиректна цена) [Boonen A, 2001a; Boonen A, 2001b; Boonen A, 2004]. За пациентите с АС цялостното свързано със здравето качество на живот е влошено и смъртността е повишена [Braun J, 2003]. Тежките последици от заболяването както за болните, така и за обществото, изискват точни и сигурни тестове, измерващи последствията от развитието на болестта. Създадени и валидизирани са въпросници и сбор от критерии за оценка на болестната активност, функционалния статус и качеството на живот на пациентите с АС. Тези средства са важен компонент от общата оценка на здравния статус на болните и в комплексната оценка на различните терапевтични режими, прилагани при болестта [Guillemin F, 1999]. Съвместно с информацията, получена от клиничните и рентгеновите изследвания, те предоставят важни данни, служещи за по-доброто разпределяне на ресурсите в здравните грижи и за насочване към по-успешни терапевтични стратегии. Дават възможност на лекуващия лекар за дълготрайно проследяване на клиничната

прогресия на заболяването, с цел идентифициране и лечение на пациентите с риск от по-тежко засягане.

### **1.13. Методи и средства за оценка на АС, препоръчани от ASAS**

Един от съществените приноси на международната работна група ASAS е, че тя утвърди практичен набор от концепции, които са важни при проследяването на болните както в условията на клиничната практика, така и за определяне на терапевтичния отговор в изследователската сфера (клиничните проучвания). Той е обособен чрез комбиниран подход, включващ експертни становища, доказателства на базата на изследвания и статистически подходи и се препоръчва като стандартна рамка за оценка на болните. ASAS е подбрала най-подходящите измервания за оценката на съответните сфери от болестта, на основата на доказателства за валидност и консенсусно мнение. Целта е да се постигне стандартизация, с което се обезпечава да не бъдат пропуснати значимите последици от болестта и да се улесни сравнимостта на резултатите от проучванията [van der Heijde D, 1999].

За оценка на болестния процес при отделните пациенти и идентифициране на тези с бързо-еволютивно заболяване, ASAS е определила следния набор от средства за измерване на болестната прогресия (табл. б).

Конкретните набори от изследвания и средства за оценка, разработени от международната експертна група за проследяване на болесто-контролиращата антиревматична терапия (приложение 12), при провеждане на лечение със симптом-модифициращи антиревматични средства и физиотерапия (приложение 13) и при клиничното наблюдение на болните (приложение 14) са представени в секция приложения.

Изтъква се, че въпреки препоръчаните от ASAS групата изследвания да отразяват минимума от компоненти на болестта, които трябва да бъдат оценени и мониторираны, те не са изчерпателни. Други концепции, като свързаното със здравето качество на живот, предоставят допълнителна важна информация. Затова при различните ситуации се използват индивидуални методи за оценка, съобразно специфичната цел на изследването [van der Heijde D, 1999].

**Табл. 6** Набор от изследвания за оценка на АС, препоръчан от ASAS [van der Heijde D, 1999]

Компоненти на болестта	Клинична оценка	СМАРТ/ФТ	БКАРТ	Методи за оценка
Глобална оценка на пациента	х	х	х	ВАС (през последната седмица)
Гръбначна болка	х	х	х	ВАС - нощна болка, средна стойност за последната седмица
Гръбначна скованост	х	х	х	ВАС – сутрешна скованост
Гръбначна подвижност	х	х	х	Подвижност на гръдния кош, модифициран индекс на Schober, разстояние от прос. occipitalis до стената
Физическа функция	х	х	х	BASFI или DFI
Периферни стави и ентези	х		х	Брой подути стави, няма предпочитан индекс за ентезита
Умора			х	Няма предпочитан индекс
Острофазови реактанти	х		х	СУЕ
Образни методи			х	Лицева и профилна рентгенография на поясни прешлени, профилна на шийни прешлени, рентгенография на таз (СИ стави и ТБС)

### **1.13.1. Клинична оценка на болестния процес при АС**

При оценката на болните с АС е препоръчително измерването на болестната активност, физическата функция и структурната увреда като отделни аспекти на болестния процес. **Болестната активност** отразява острото възпаление и степента на промените му. **Физическата функция** е отражение на въздействието на болестта върху способността на пациентите да извършват дейностите си в ежедневието, а **структурната увреда** – на крайния резултат на болестния процес върху анатомичните структури.

#### **1.13.1.1. Глобалната оценка на пациента за болестта като компонент от изследването на болните с АС**

Въздействието на болестта върху перспективата на пациента обхваща всички аспекти на заболяването: активност, функция и структурна увреда в едно сумарно измерване. Когато в клиниката попитаме пациента „как се чувствате?“, основно се опитваме да доловим концепцията му за глобалната оценка. ASAS препоръчва приложението на единна визуална аналогова скала (ВАС) за общото благополучие под формата на „средна величина за последната седмица“ като важен компонент от клиничната оценка [van der Heijde D, 1999]. Глобалната оценка на пациента (приложение 16) е полезна за клиничната практика и дава обобщен отговор за неговото състояние. Тя е съответна на други подобни скали, изследващи сегашния статус. Отговорът на пациента е в зависимост от това как и до каква степен счита, че живота му е повлиян от болестта [Zochling J, 2005]. Алтернативно глобално измерване е Bath Ankylosing Spondylitis Global score (BAS-G) [Jones SD, 1996a], комбиниращо два ВАС скората (приложение 15), единия от които се отнася до изминалата седмица, а другия – средна оценка на благополучието на пациента през последните 6 месеца, което е от полза при проследяване на дълготрайната прогресия на заболяването, т. е. оценя дългосрочните промени в този показател. BAS-G, оценящ благополучието за едноседмичен период, дава представа за краткосрочните промени, което благоприятства съпоставянето му с Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [Garrett S, 1994] и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [Calin A, 1994; Moncur C, 2003].

Влиянието на заболяването върху болния се отличава отчетливо от пациент на пациент и също зависи от времевия интервал, в който се поставя въпроса. Например част от болните имат силна болка и скованост, но само по време на пристъпите на

обостряне. Друга част не изявяват симптоми на активност, но може да са с настъпили значителни структурни увреди, поради които да страдат от продължителна болка. Съществува група от пациенти, които са с постоянна болка и имат продължителна скованост. В миналото, очакванията на страдащите от болестта бяха малки, поради липсата на ефективни терапевтични схеми. Въвеждането на по-ефективно лечение, каквито са TNF инхибиторите, увеличи надеждите им. Затова не е сигурно, че измервайки глобалната оценка на пациента, обхващаме едни и същи аспекти на болестта при всички болни. Трудно е да се определи дали глобалната оценка на пациента е субективно изследване, чрез което може да се направи директно сравнение между индивидите и групите пациенти [Sengupta R, 2007].

#### **1.13.1.2. Гръбначната болка при оценката на АС**

Болката в гърба от възпалителен тип се счита за кардинален симптом на АС [Calin A, 1977] и има чувствителност и специфичност 75% за диагнозата [Rudwaleit M, 2004a]. Понастоящем е трудно точното отличаване на възпалителната от механичната болка в гърба, за което следва да бъдат приложени критериите за възпалителния тип гръбначна болка (приложение 1) [Sieper J, 2009a]. Счита се, че в комплексното изследване трябва да се включи оценка на нощната болка като осреднена величина за последната седмица, тъй като отразява в пълна степен възпалителния характер на болката. За мониторирането на болестта е важна и средната величина на гръбначната болка през цялото денонощие за изминалата седмица. При първоначалния преглед е от полза да се изясни конкретно тежестта на болковия синдром, влошаване и подобрене, продължителност през деня и промяна при двигателна активност и покой. Степента на болката може да бъде определена посредством качествен подход („лека”, „умерена” или „тежка”) или с по-голяма точност чрез VAS (0-100мм, където 0=„липсва болка” и 100=„непоносима болка”) (приложение 18). Тази скала е по-показателна за клинициста и показва въздействието на болката върху ежедневието на пациента. Тя е база за количествено сравняване в динамика на този симптом [Zochling J, 2005].

#### **1.13.1.3. Гръбначната скованост при оценката на болните от АС**

Гръбначната скованост и в частност сутрешната скованост, е симптом на възпалението, който отразява активността на болестта и въздействието ѝ върху физическата функция. Структурните увреди и по-конкретно наличието на

синдесмофити и анкилоза, обуславят статичен характер на този симптом, с липса на промяна през деня. Продължителността на сутрешната скованост от момента на събуждането е рутинен и опростен метод за количествена оценка на възпалителния процес [Zochling J, 2005]. ASAS предлага определяне и на общото ниво на сутрешна скованост през последната седмица [van der Heijde D, 1999]. В съчетание, тези две изследвания имат по-висока информативна стойност. Промяната в продължителността на сутрешната скованост би следвало да се интерпретира като промяна във възпалителния процес, тъй като структурните увреди не търпят динамика в този времеви интервал [Zochling J, 2005].

#### **1.13.1.4. Гръбначната подвижност при оценката на болните от АС**

Спиналната подвижност се засяга от острото възпаление на гръбначния стълб и сакроилиачните стави или от формирането на синдесмофити, междупрешленни костни мостове и анкилоза. Съществуват множество техники за измерване на различните компоненти на гръбначната подвижност, които са сигурни и валидизирани, но варират по отношение на отговор към промените [Haywood KL, 2004]. Като минимум е необходимо да се изследват флексията на шийния и торако-лумбалния отдел и обема на движение на градната клетка. ASAS препоръчва използване на модифицирания тест на Schober за определяне на подвижността на торако-лумбалния сегмент и разстоянието между *proc. occipitalis* и стената за измерване на подвижността на шийния отдел [van der Heijde D, 1999]. Метрологичният индекс Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (приложение 21) комбинира подвижността на гръбнака и функцията на ТБС в комплексен показател, състоящ се от следните проби: *tragus*-стена, лумбална флексия, шийна ротация, странична лумбална флексия и интермалеоларно разстояние [Jenkinson TR, 1994].

#### **1.13.1.5. Оценка на физическата функция**

За адекватното ѝ измерването липсва единичен параметър. Съществуват специфични за АС средства за оценка, обхващащи различни функции и дейности от ежедневието. Те обобщено изследват възможността за справяне в ежедневието и позволяват количествена оценка на функционалната недееспособност. Най-използвани са Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (приложение 22) [Calin A, 1994] и Dougados Functional Index (DFI) (приложение 23) [Dougados M, 1988]. И двата са доказали

надеждност, валидност и отговор в условията на редица изпитвания [Spoorenberg A, 1999a; Haywood KL, 2005, Moncur C, 1996], въпреки че DFI не отразява така добре вариациите при малки промени, както BASFI, поради ограниченията, които налага формулировката на отговорите [Ruof J, 1999c]. BASFI е по-широко употребяван, както в клиничната практика, така и в клиничните проучвания [Zochling J, 2006b]. Другите въпросници за определяне на функционалния капацитет при болестта – модифицирания Health Assessment Questionnaire за спондилоартропатиите (HAQ-S) (приложение 24) [Daltroy LH, 1990] и Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ) (приложение 25) [Abbott CA, 1994] нямат съществено предимство пред BASFI и DFI [Zochling J, 2005].

Индексът BASFI е структуриран така, че първите 8 въпроса са фокусирани върху функционалната анатомия на болните, а последните 2 имат по-глобален характер и са свързани със функционалната им способност да се справят с ежедневния живот. Той е валидиран в кохорта от 163 пациенти [Calin A, 1994]. При отдиференцирането между пациенти с висока и ниска болестна активност, индексът е показал чувствителност от 94% и специфичност от 87% [Brandt J, 2003]. Влошеният функционален изход има връзка със забавянето на диагнозата, по-голямата продължителност и възраст при началото на болестта [Stone M, 2005]. Повишеният BASFI скор е с важна предсказваща стойност за свързаната с болестта нетрудоспособност. Високата му стойност при изходното изследване е индикатор за лош отговор към биологичната терапия [Davis JC, 2005].

#### **1.13.1.6. Оценка на периферните стави и ентезите**

Периферните стави се засягат в около 25% от пациентите с АС, обичайно под формата на асиметричен олигоартрит на големите стави. Затова общоприетото ставно число, използвано при РА не е от полза [Zochling J, 2005]. Групата ASAS препоръчва използването на 44 - бройна ставна оценка, включваща стерноклавикуларните, акромиоклавикуларните стави, раменете, лактите, китките, коленете, глезените, МКФС, МТФС и ПИФС на ръцете. Застъпва се тезата за преброяване само на подутите стави, поради което показателя брой оточни стави е включен в набора от препоръчителни изследвания на ASAS [van der Heijde D, 1999]. Съществуват аргументи за отбелязване също и на чувствителните и болезнените стави. Периферният артрит отразява болестната активност (активно възпаление), повлиява и физическата функция [Zochling J, 2005].

Понастоящем липсват препоръки на ASAS за използването на специфичен метод за оценка на ентезита при АС. Преди ентезитните прояви на болестта бяха оценявани

качествено. В съвременето успешно се налага Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) (приложение 26) [Heuft-Dorenbosch L, 2003].

#### **1.13.1.7. Оценка на умората в комплексното изследване на болните от АС**

Умората е съществен симптом в клиничната картина на болестните прояви [Ward MM, 1999]. Тя е свързана с активността на болестта, функционалното състояние и общото благополучие [Jones SD, 1996b; Dagfinrud H, 2005]. Липсват специфични болесто-свързани измервания на умората при АС. Единият от въпросите в BASDAI (приложение 19) се отнася до общото ниво на умора през изминалата седмица (ВАС, 0-100мм), но нито един от другите съвкупни индекси не е насочен към изследване на тази сфера. Този пункт от индекса BASDAI е чувствителен и специфичен за умората при ключова стойност от 70мм [Dagfinrud H, 2005] и е препоръчително средство за измерването ѝ в набора от изследвания на ASAS [van der Heijde D, 1999].

#### **1.13.1.8. Болестната активност при оценката на болните от АС**

Един от най-използваните индекси за измерване на активността на АС в клиничните опити и в ежедневната клинична практика е BASDAI (приложение 19) [Garret S, 1994]. Той е комплексен показател, изследващ умората, болката в гръбнака и периферните стави, сковаността и ентезита. Валидизиран е напълно в клинични проучвания [Haywood KL, 2005; Calin A, 1999a] и е показал чувствителност към промени в терапията [Calin A, 1999a]. Стойност на BASDAI  $\geq 4$  е общоприета като ключова за активност. Тя е заложена като критерий за активно заболяване в международните препоръки на ASAS за приложение на анти - TNF агенти при аксиален СпА [van der Heijde D, 2011].

Болестната активност е маркер за активността на възпалителния процес. Клинично, възпалението се определя от степента на изява на дискомфорт и сутрешна скованост от болния и може да се измери чрез средната стойност от двете ВАС в BASDAI, свързани с този симптом (въпроси 5 и 6) [Garrett S, 1994]. Така е дефинирано възпалението в критериите за подобрене на ASAS20/40/частична ремисия и ASAS5/6 (приложения 28, 29, 30, 31) [Anderson JJ, 2001; Brandt J, 2004].

Все още липсва подходящ „златен стандарт“ [Calin A, 1987a; Taylor HG, 1991] за измерване на болестната активност при АС. За тази цел в клиничните проучвания се

използват предимно BASDAI, глобална оценка на пациента и лекаря [van der Heijde D, 2009].

През 2009г. е публикувано новото средство за оценка на болестната активност при АС – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) [Lukas C, 2009]. В него са включени следните пунктове: болка в гърба, продължителност на сутрешната скованост, глобална оценка на пациента за болестната активност, болка/оток на периферните стави и СУЕ/СРП (приложение 20). Валидизирани са четири формули за изчисляването на ASDAS. Първата валидизация е осъществена чрез базата данни на Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASIS) [Lukas C, 2009], а впоследствие и на International Study on Starting tumour necrosis factor (TNF) blocking agents in Ankylosing Spondylitis (ISSAS) [Pham T, 2006]. Съобразно ASDAS, се стратифицират следните категории болестна активност: неактивно заболяване ASDAS < 1.3, умерена болестна активност 1.3 < 2.1, висока болестна активност 2.1 – 3.5 и много висока болестна активност > 3.5. Утвърдени са и прагови стойности на скората за дефиниране на подобрене: промяна  $\geq 1.1$  единици се приема за клинично значимо подобрене и промяна  $\geq 2.0$  единици - за голямо подобрене [Machado P, 2011].

### **1.13.2. Значение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП в оценката на болните с АС**

Необходимо е лабораторните изследвания при АС да включват СУЕ и СРП като параметри, свързани с възпалението (маркер за болестната активност). Установено е, че при над 40% от болните в хода на болестта не се изявява повишение на острофазовите реактанти, независимо от наличието на активно заболяване. Въпреки че нито един от тях не е с диагностична стойност за АС и СРП не е доказал своята полза за установяването на краткотрайни промени в аксиалния статус в клиничните опити с НСПВС [Dougados M, 1999], възпалителните биомаркери обичайно се повишават при пациенти с периферно ставно засягане или извънставни прояви, като възпалително чревно заболяване [Dougados M, 1997]. Понастоящем липсват убедителни данни за превъзходството на СУЕ или СРП при оценката на болестната активност или мониторирането на отговора към терапията [Spoorenberg A, 1999; Ruof J, 1999a]. Като предпочитан реактант в набора изследвания, препоръчани от ASAS е подбрана СУЕ (табл. 16) по причини на ниската цена и възможност за изследване. Повишените нива

на СРП и СУЕ са от полза при прогнозиране на благоприятния отговор към биологичните терапии [Braun J, 2002a; Rudwaleit M, 2004b; Stone MA, 2004].

### **1.13.3. Оценка на рентгенографските промени при диагностицирането и проследяването на болните**

Рентгенографското изследване на сакроилиачните стави и гръбнака се използват от 1930г. за диагностицирането и стадирането на болните с АС. В стремежа да се получи оптимален образ на СИ стави, като се има пред вид неправилната им форма и очертания, са предложени различни подходи за тяхното рентгеново изследване. Нито един от тях не е показал ясно превъзходство. ASAS препоръчва провеждането на обзорна рентгенография на таз, защото тя включва както тях, така и ТБС, има не по-малка информативна стойност, в сравнение със специфичните изображения на СИ стави [Battistone MJ, 1998] и минимизира излагането на радиация. ТБС се засягат релативно често при СпА [van der Heijde D, 1999] и по този начин се обхваща и тяхното изображение.

Структурните промени, които могат да се установят на конвенционалните рентгенографии на гръбнака, включват синдесмофити, ерозии, склероза и анкилоза. Това са хронични костни увреди, които са последица на възпалението, а не белези на самото активно възпаление. Препоръчва се провеждането на лицева и профилна проекция на поясните прешлени и профил на шийни прешлени. Хроничните промени по гръбнака и в частност синдесмофитите не са част от съвременните класификационни или диагностичните критерии за АС, защото болестта почти винаги започва от СИ стави и наличието на синдесмофити по хода на гръбначния стълб при рентгенологично нормални СИ стави е рядко, но все пак възможно явление. Понастоящем има три валидизирани скорови системи за оценка на гръбначните структурни увреди в клиничните проучвания: оригиналният Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (SASSS) [Taylor HG, 1991], модифицирания SASSS (mSASSS) [Creemers MCW, 2005], Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) [Calin A, 1999b]. SASSS и BASRI не са чувствителни към промени за период от 1 до 2 години [Spoorenberg A, 1999c; Spoorenberg A, 2004], дължащо се вероятно на релативно бавната прогресия на болестта при повечето болни. В това отношение mSASSS е с по-добри качества и доказана възможност за установяване на промени за срок от 24 месеца в популационни проучвания [Wanders A, 2004; Baraliakos X, 2005], но обичайно се счита, че има много ниско ниво на вариация в едногодишната

рентгенографска прогресия [Spoorenberg A, 2004]. Предпочитаният и идентифициран като най-добър скоринг метод [Wanders AJ, 2004], използван в клиничните проучвания за оценка на хроничните промени в гръбнака – mSASSS, изследва само профилната проекция на цервикалния и лумбалния гръбнак [Sieper J, 2009b, van der Heijde, 2005a].

Промените в торакалния гръбнак са чести, но са по-трудно установими, поради прилежащата белодробна тъкан. Затова гръдния отдел не се изследва рутинно рентгенологично. Невъзможността, по технически причини, най-често засегнатата част на гръбнака да бъде оценена е познат недостатък за всички налични понастоящем рентгенографски скорови системи [Braun J, 2004]. Поради този факт, висок процент от гръбначните лезии не могат да бъдат отдиференцирани. Това вероятно е причина за релативно ниска чувствителност към промени. Тъй като оценката на рентгенографската прогресия е решаваща за новите [Braun J, 2005a] и старите [Braun J, 2005b] терапевтични средства за АС, надеждността на скоринг системата е важна и критична за доказване, че е налице „истинска” структурна прогресия, а не грешно измерване, дължащо се на образната техника или оценъчната система [Baraliakos X, 2007].

Конвенционалните рентгенографии на гръбнака се смятат за златен стандарт при оценката на структурните и хроничните гръбначни промени [Braun J, 2002a; Heuft-Dorenbosch L, 2006], докато МРИ техниките са по-подходящи за оценка на активното гръбначно възпаление [Braun J, 1996; Braun J, 2002a; Heuft-Dorenbosch L, 2006; Braun JBM, 1998c]. За сигурното отдиференциране на прогресията на гръбначните увреди, като най-кратък възможен период за проследяване е определен интервал от 2 години [Spoorenberg A, 2004]. Липсват валидни прогностични параметри за рентгенографска прогресия при АС. В проведени проучвания в малка кохорта болни е посочено, че наличието на рентгенографска увреда при базалното изследване предсказва бъдещата структурна прогресия [Baraliakos X, 2005; van der Heijde, 2004], в тези случаи определена като по-висок mSASSS [Creemers MC, 2005].

#### **1.14. Съвременно лечение на АС**

Главната цел на лечението на АС е запазване и поддържане на краткосрочното и дългосрочното свързано със здравето качество на живот, чрез контрол на симптомите и възпалението, предпазване от деформации и инвалидност, дължащи се на структурна увреда в резултат на новото костно формиране и поддържане на функцията и социализацията [Braun J, 2011a].

Въпреки, че основната терапия се запази (обучение на болните, физикална терапия и НСПВС), навлизането на TNF - блокери доведе до голям напредък в лечението на АС. Цялостното лечение на болестта е обобщено чрез препоръките на ASAS/EULAR, създадени през 2005г. [Zochling J, 2006a]. Те са преработени и обновени за първи път след 5г. през 2010г., тъй като това е изискване съгласно стандартните оперативни процедури на EULAR, а също и поради факта, че процеса на развитие в сферата на СпА протича бързо (приложение 27) [Braun J, 2011a]. Публикувани са и международни препоръки за лечение с TNF - блокери [Braun J, 2006a].

При лечението на АС е важно да се направи разлика между пациентите с аксиални и тези с периферни симптоми (артрит, ентезит). Аксиалните симптоми не отговарят на болесто-модифициращите антиревматични лекарства (БМАРЛ) като sulfasalazine, methotrexate и leflunomide. Sulfasalazine е умерено ефективен при пациенти с периферна болестна активност. Няколко плацебо-контролирани опити, изследващи infliximab, etanercept, adalimumab и golimumab, показват значително симптоматично повлияване при болните, рефрактерни към нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), с редуция на болката, сковаността, умората и подобряване на функцията, които се наблюдават в първите 2 седмици след започване на лечението. След 12 седмици настъпва също подобрене в гръбначната подвижност [Inman RD, 2008; van der Heijde D, 2005b; Davis JC, 2003, van der Heijde D, 2006]. Максималният ефект на подобрене се наблюдава след 12 седмици и се запазва за продължителен период от няколко години. Другите ефекти включват подобро качество на живот, намалена степен на тъга, подобрене на работоспособността и продуктивността, редуциране на острофазовите реактанти, подобрене в синовиалната хистопатология и редуция на белезите на възпаление на МРИ, които се задържат в продължение на няколко години. Тези агенти са със сходна клинична ефективност по отношение повлияването на аксиалното и периферното ставно възпаление, с клинично доказан отговор, който се наблюдава при около 60% от пациентите. Всички категории и подгрупи болни отговарят на лечението, въпреки че по-младите пациенти, с по-краткотрайна продължителност на болестта, минимално засягане на функцията, повишен СРП и признаци на възпаление от МРИ са с по-добър отговор. Дори пациенти с пълна гръбначна анкилоза съобщават за значимо симптоматично подобрене [van der Heijde D, 2010]. Съвременни проучвания при болни с ранен СпА, които все още не изпълват модифицираните Ню Йоркски критерии показват, че ефикасността на TNF -

блокери е сходна, както при пациентите с дефинитивна диагноза АС [Haibel H, 2008; Barkham N, 2009; Song I, 2011]. В ход са по-големи проучвания.

Към момента, резултатите от клиничните изпитвания на анти - TNF агентите не показват спиране на рентгенографската прогресия при АС. Необходими са допълнителни проучвания, в конкретност при кохорти с ранен АС, за да се определи дали този факт се дължи на включването на болни с дълготрайно заболяване и/или на TNF - независими пътища на ново костно формиране. Интересът към НСПВС като болесто-модифициращи агенти беше продиктуван от данните, показващи забавена прогресия при постоянна терапия с тях, в противоположност на лечение при поискване [Wanders A, 2005]. Необходими са по-нататъшни наблюдения, за да се определят подлежащите механизми, лежащи в основата на тези резултати и дали те се подкрепят и от други проучвания.

Предвижда се прицел на бъдещите клинични проучвания все повече да бъде аксиалния СпА, а не АС. Вече са проведени или започнали опити с такава цел [Haibel H, 2008; Barkham N, 2009; Song I, 2011]. Постигнато е общо съгласие на участниците в проекта по разработване на препоръките на ASAS/EULAR за лечение на АС от 2010г., че те могат еднозначно да бъдат използвани при болни с аксиален СпА. В обновения вариант на препоръките таргетната популация за приложението им е дефинирана както следва: да се прилагат за всички пациенти, изпълващи модифицираните Ню Йоркски критерии за АС, независимо от екстра-артикуларните прояви, като съществуват аргументи за генерализирането им за цялата група на аксиалния СпА [Braun J, 2011a] (приложение 27).

### **1.15. Оценка на отговора към терапията**

Новите терапевтични средства за АС подобриха възможностите за лечение и изхода на болестта през последните 10 години [Braun J, 2002a]. Възникна необходимостта от обективна оценка на терапевтичните режими и точно измерване на ефикасността на медикаментите в клиничните проучвания, с цел избор на рационален лечебен подход в ежедневната клинична практика. При създаването на специфични комплексни критерии за отговор към провежданото лечение, групата ASAS е подбрала набор от изследвания, респективно средства за тяхната оценка. Първите критерии за подобрене са създадени на базата на 5 краткотрайни опита с НСПВС при АС и се състоят от 4 компонента: физическа функция, гръбначна болка, глобална оценка на пациента и възпаление [Anderson JJ, 2001]. Подобриенето се дефинира като  $\geq 20\%$  спрямо изходното ниво, или  $\geq 1$

единица (10мм) спрямо базалната стойност на измерванията с ВАС на 0 - 100мм скала в поне 3 от 4-те компонента. Не трябва да има влошаване с  $\geq 20\%$  и  $\geq 1$  единица в останалата сфера на оценка на скала от 10. Критериите за отговор са показали висока специфичност и умерена чувствителност [van Tubergen A, 2003] и са валидизирани в проучванията на анти-TNF- $\alpha$  терапията [Stone MA, 2004]. Известни са като критерии за отговор ASAS 20% (ASAS20) (приложение 28). Те позволяват калкулиране на отговора към терапията като противоположни вариабилности „отговарящи” и „не отговарящи”.

Последващото изучаване и допълване на критериите за отговор внася вариации в тях и това им дава предимство в определянето на ефекта от терапията, специално за проучванията с анти - TNF- $\alpha$  [Brandt J, 2004]. Повишаването на ключовата величина за дефинирането на подобрението от  $\geq 20\%$  на  $\geq 40\%$  и от  $\geq 1$  единица (10мм) на  $\geq 2$  единици (20мм) за ВАС скалите в 3 от 4 показателя (при липса на влошаване от  $\geq 40\%$  или от  $\geq 20$ мм ВАС в четвъртия показател) - ASAS40 (приложение 29), е показало превъзходството да отграничава слабо-изразения отговор от плацебо-терапията спрямо изразения от лечението с infliximab. Средството за оценка ASAS5/6 - „20% подобрение в 5 от 6 показателя” (приложение 30) [Brandt J, 2004] - е равностойно като отговор и разграничителна способност.

В критериите на ASAS за частична ремисия, състоящи се от същите четири сфери на оценка като ASAS20/40, изискването е да липсва стойност над 2 единици във всяка от тях на скала от 10 (приложение 31) [Anderson JJ, 2001].

### **1.16. Връзка между болестната активност, рентгенографската увреда и физическата функция при болните с АС**

Едно от главните последствия при хроничните ревматични заболявания е засягането на физическата функция. Водеща цел на лечението е подобряване на функционалния капацитет на болните и поддържането му в приемливо състояние. Създадени са средства за измерване на физическата функция при повечето хронични възпалителни заболявания. Добре известен пример за такова средство е Health Assessment Questionnaire (HAQ) за ревматоидния артрит [Fries JF, 1980] и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) за анкилозиращия спондилит [Calin A, 1994]. Тъй като липсва «златен стандарт», данните в тези средства за оценка се съобщават от пациентите, което означава, че те са чувствителни към субективна интерпретация. Въпреки, че валидността им не е извън аргументация, те намират широко приложение.

Възприети са от регулаторните институции за регистрацията на лекарствата и служат като измервания на последиците от болестта в анализите на цена - ефективност [Landewe R, 2009].

Увредата на физическата функция теоретично може да се раздели на обратима и необратима [Aletaha D, 2006]. В светлината на тази концепция, обратимата компонента се дължи на симптомите, изявиени от пациента, които го ограничават в оптималните ежедневни дейности. Пример за това са болката и сковаността, в резултат на възпалението (болестната активност). Както би могло да се очаква, обратимата загуба на функция е чувствителна към целенасочените (т. е. чрез лечението) или спонтанните флукутации в болестната активност. Необратимата част от увредата във физическата функция се дължи на основни промени в структурата на организма (структурни увреди), като последици от болестта. Такива са ставните ерозии и сухожилната руптура при РА и синдесмофитите и междупрешленните костни мостове при АС. Тези промени са с постоянен характер и не са подвластни на вариациите в активността на болестта.

Връзката между физическата функция, болестната активност и структурната увреда е изследвана обстойно при РА. Съществува общоприет консенсус, че физическата функция, оценена с HAQ се определя както от болестната активност, така и от структурната увреда [Drossaers-Bakker KW, 1999; Scott DL, 2003; Welsing PM, 2001]. Активността на РА сама по себе си е главната движеща сила за структурната увреда, тъй като възпалението причинява ставната деструкция [Welsing PM, 2004]. При АС тази връзка е малко по-сложна, защото има нарастващи доказателства, че за разлика от ситуацията при РА, болестната активност не е основния фактор, водещ до формирането на синдесмофити или други структурни промени [Van der Heijde D, 2008a; Van der Heijde D, 2008d].

Теоретично, обширните структурни увреди при АС (бамбуков гръбнак) могат да повлияят физическата функция, защото те нарушават, гръбначната подвижност [Wanders A, 2005a]. Известен е фактът, че пациентите с АС могат да се справят много добре с ограниченията [Boonen A, 2001a; Boonen A, 2001b], така че умерено тежките гръбначни увреди не се пренасят задължително в съизмерими функционални нарушения.

## 1.17. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От направения преглед на литературата става ясно, че през последните години е постигнат значителен напредък по отношение на изучаването на болесто-асоциираните гени, на ролята на проинфламаторните цитокини TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 и IL-6, изясняването на връзката между възпалението и анкилозата при АС. До значителен прогрес в областта на СпА доведе магнитно-резонансната техника, която направи възможно визуализирането на възпалението на СИ стави и гръбнака, преди в тях да бъдат представени хронични структурни увреди. Постигнат беше напредък също в измерването и мониторирането на прогресията на болестта чрез набор от средства, позволяващи оценка на болестния процес при отделните пациенти и идентифициране на тези с бързо-еволютивно заболяване. В частност, използването и изучаването на по-ефективните (скъпо-струващи) TNF - блокери, а и клиничните проучвания на нови медикаментозни средства, налагат по-добри измервания на резултатите за заболяването и за отговора към терапията. ASAS групата е създаде и препоръчва набор от изследвания, отразяващи компонентите на болестта, които трябва да бъдат оценени и проследени при различните терапевтични режими и в ежедневната клинична практика.

За българската популация от болни с АС не е осъществено комплексно проучване на аспектите на болестния процес - болестната активност, физическата функция и структурната увреда и връзката между тях посредством осъвременените версии на средствата за тяхната оценка. Не е проведено изследване на отговора към различните терапевтични режими с помощта на критериите за подобрене на ASAS и промяната в скората ASDAS. Това беше мотив да направим обстойно и задълбочено проучване на тези ключови компоненти на заболяването, посредством препоръчаните от ASAS групата средства за оценка и широко възприетите и валидизирани болесто-специфични измервания.

Настоящото изследване, в този смисъл, е опит да осъществим комплексна оценка на болестния процес при АС. Считаме, че то внася допълнение към обширния и значим дисертационен труд на проф. Т. Андреев [Андреев Т, 1986] относно клиничните форми на Бехтеревата болест и особеностите в нейното протичане.

В това проучване изследваме детайлно връзката между болестната активност, структурната увреда и физическата функция, тествайки **хипотезата, че нивото на структурна увреда и болестна активност допринасят независимо за нарушението във физическата функция.** Тази връзка е от значение от гледна точка на съвременните

наблюдения в клиничните опити с TNF - блокиращи агенти, които водят до отлично подобрене по отношение на симптомите на АС, както и във физическата функция, но все още не е доказан ефекта им върху прогресията на структурната увреда [Van der Heijde D, 2008a; Van der Heijde D, 2008d]. Тъй като структурните поражения определят дълготрайните последствия на АС, е необходимо да се потърсят специфични лечебни средства, модифициращи този изход от болестта.

## **ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Цел на проучването**

Целта на настоящото проучване е да оценим физическата функция, болестната активност и рентгенографската структурна увреда при различни групи болни с АС от българската популация и да изследваме връзката между тях.

### **Задачи**

В изпълнение на посочената цел си поставихме следните **задачи**:

1. Да се определи болестната активност при различни групи болни и да се проследи повлияването ѝ от медикаментозната терапия с различни фармакологични средства.
2. Да се определи значението на лабораторните биомаркери - СУЕ и С – реактивния протеин за оценката на болестната активност при анкилозиращия спондилит.
3. Да се проучи връзката на серумните нива на проинфламаторния цитокин TNF- $\alpha$  с клиничните и лабораторните параметри на болестната активност.
4. Да се определи физическата функция при различни групи болни и да се проследи повлияването ѝ от различни фармакологични средства.
5. Да се оценят аксиалният статус, ангажирането на периферните стави от възпалителния процес и рентгенографските промени на гръбнака. Да се анализира промяната в гръбначната подвижност при проспективно проследените болни.

6. Да се оценят критериите за отговор - ASAS20, ASAS40, за частична ремисия на ASAS, ASAS5/6 и подобрението, дефинирано чрез промяната в скората ASDAS към различни терапевтични режими на проследените проспективно на 12 месец болни.
7. Да се направи сравнителна оценка на приложимостта и свойствата на различните средства и въпросници, използвани при клиничното проследяване на болните и определяне на ефекта от лечението.

## ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 3.1. Пациенти

В проучването включихме 183 болни, от които 148 мъже (80.9%), съотношение мъже към жени 4:1, на средна възраст (mean  $\pm$  SD) 40.11  $\pm$  11.55г. (от 18 до 71г.). Средната продължителност на болестта беше 13.62  $\pm$  9.63г. (определена като брой години от поставянето на диагнозата). Средната възраст при началото на оплакванията (mean  $\pm$  SD) беше 26.5  $\pm$  7.9 (7 - 48г.). От всички изследвани болни, 91% бяха положителни за генетичния маркер HLA-B27. При базалното изследване осемдесет и шест от пациентите (47%) приемаха терапия от първа линия – НСПВС, 79 болни (43.2%) бяха лекувани със синтетичен БМАРЛ и 14 с TNF блокиращ агент (7.7%).

По подобие на други кохортни проучвания, сравнихме болните с изолиран спондилит, с тези, които паралелно имат активен периферен артрит. Активният периферен артрит беше дефиниран като синовит на 1 или повече стави. 121 от болните бяха с изолирано възпалително ангажиране на гръбнака и 62 (34%) с ангажиране от болестния процес на периферни стави.

За да установим разликите в клиничното протичане и тежестта на АС при двата пола, изследвахме клиничните, лабораторните и рентгенологичните особености при мъжете и жените, включени в проучването.

Таблица 7 представя демографските характеристики на цялата изследвана популация от 183 болни.

**Табл. 7** Изходни демографски характеристики на популацията от 183 болни, включени в проучването.

<b>Демографски характеристики</b>	<b>Стойности</b>
Възраст (год.), mean $\pm$ SD (range)	40 $\pm$ 12 (18-71)
Пол (% мъже)	81%
Продължителност на болестта (год.), mean $\pm$ SD (range)	14 $\pm$ 10 (0.5-52)
Средна възраст при началото на оплакванията (год.), mean $\pm$ SD (range)	27 $\pm$ 8 (7-48)
Периферен артрит (%)	34%
HLA-B27 (+) (%)	91%
<b>Терапия</b>	
НСПВС (%)	N=86 (47%)
Синтетични БМАРЛ (%)	N=79 (43.2%)
TNF - блокиращ агент (%)	N=14 (7.7%)

### **3.1.1. Включващи и изключващи критерии**

#### **3.1.1.1. Включващи критерии:**

1. Възраст над 18г.
2. Потвърдена диагноза на АС съгласно модифицираните Ню Йоркски критерии, [van der Linden S, 1984], с предшестващо документирани рентгенографски доказателства за заболяването.
3. Различна продължителност на болестта.
4. Пациенти, лекувани с различни терапевтични режими, съобразно стандарта за лечението на заболяването: НСПВС, Sulfasalazine ( $\leq 3$  г/дневно), Methotrexate (7.5 до 25мг/седмично) и anti - TNF- $\alpha$  агент (Etanercept или Adalimumab).

#### **3.1.1.2. Изключващи критерии:**

1. Наличие на псориазис или възпалително чревно заболяване.

2. Болни със значима коморбидност, включваща, но неограничаваща се в следните заболявания: застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас III или IV), психиатрични заболявания или фибромиалгия.
3. Анамнеза за лимфопролиферативно заболяване или манифестна неоплазия на който и да е орган или система, изявени през последните 5 години.
4. Нарушение в познавателната способност.
5. Налично тежко прогресиращо или неконтролирано соматично заболяване, което би повлияло на участието в проучването.

### **3.2. Подход на изследването**

1. Проспективен подбор на подходящи пациенти от 2007г. до 2011г.
2. Събиране на изчерпателни клинични данни за болните, включени в проучването, които бяха надлежно кодирани и достъпни само за изследователския екип, за което пациентите бяха уведомени. Изчисляване на индивидуалните резултати от попълнените въпросници, индекси и VAS.
3. Определяне на възпалителните биомаркери СУЕ и С-реактивен протеин (СРП), както и серумното ниво на проинфламаторния цитокин TNF- $\alpha$ .
4. Разчитане на рентгенографиите на поясен и шиен сегмент на гръбначния стълб в профилна проекция.
5. Статистическа обработка на данните

### **3.3. Дизайн на проучването**

#### ***Крос-секционно проучване***

Събрани бяха данни за демографските характеристики и показателите, свързани с активността на заболяването, физическата функция на болните, гръбначната подвижност и рентгенографската увреда на гръбначния стълб, както и резултати от значими за заболяването лабораторни изследвания. Данните за всеки пациент обобщихме в изготвен за целите на проучването протокол. Всички пациенти с данни от базалното изследване бяха включени в крос-секционния анализ ( $n = 183$ ). Изследвахме едномоментно серумната концентрация на TNF- $\alpha$  при 75 болни от кохортата и при 37 здрави лица.

## *Лонгитудинално проучване*

В лонгитудиналните анализи бяха включени всички пациенти с поне една проследяваща визита на 12 месец ( $n = 66$ ). Оценена беше промяната в индексите за болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и критериите за отговор към терапията (ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия).

### **3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването**

#### **3.4.1. Клинични методи**

##### **3.4.1.1. Анамнеза и обективно състояние на болните**

##### **3.4.1.2. Физикално изследване на опорно-двигателния апарат**

- Оценка на аксиалния статус чрез комплексния индекс Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) (приложение 21) [Jenkinson TR, 1994], изследващ подвижността на гръбнака и функцията на ТБС (цервикален, торакален и лумбален гръбнак, ТБС и меките тъкани в областта на таза).
- Периферни стави – Брой болезнени и оточни стави (44-бройно ставно число).

##### **3.4.1.3. Средства за оценка на болестната активност**

- Въпросник за оценка на болестната активност Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (приложение 19) [Garrett S, 1994]. Той включва 6 въпроса, свързани с характерните симптоми на болестта (болка в гърба, умора, болка в периферните стави и ентезите, скованост – тежест и продължителност) и се попълва от болните на 10см ВАС (от 0 = липсва активност до 10 = максимална активност). Общият скор на BASDAI се изчислява, като сбора на стойностите от въпросите 1 - 4 и средната стойност от въпроси 5 и 6, се раздели на 5. Варира от 0 до 10, по-високата стойност показва по-голяма болестна активност.
- “Оценка на пациента за болестната активност” (ВАС) (приложение 16) и “оценка на лекаря за болестната активност” върху 10см хоризонтални ВАС (приложение 17), отграничени по аналогичен начин - “липсва болестна активност” - на 0см и “много тежка активност” - на 10см.

По подобие на други клинични проучвания и общоприетото становище на експертите, дефинирахме 2 нива на болестна активност за трите вариабилности. Стойности  $< 4$  възприехме като неактивно заболяване и  $\geq 4$  - като сигурна болестна активност.

- Оценка на болестната активност чрез the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (приложение 20) [Lukas C, 2009]. Калкулирахме индекса по двете формули, които съдържат СРП, или като алтернатива СУЕ:  $ASDAS-CRP = 0.12 \times \text{Back Pain} + 0.06 \times \text{Duration of Morning Stiffness} + 0.11 \times \text{Patient Global} + 0.07 \times \text{Peripheral Pain/Swelling} + 0.58 \times \ln(CRP+1)$  и  $ASDAS-ESR = 0.08 \times \text{Back Pain} + 0.07 \times \text{Duration of Morning Stiffness} + 0.11 \times \text{Patient Global} + 0.09 \times \text{Peripheral Pain/Swelling} + 0.29 \times \sqrt{ESR}$ . Стратифицирахме следните категории болестна активност съобразно ASDAS: неактивно заболяване  $ASDAS < 1.3$ , умерена болестна активност  $1.3 < 2.1$ , висока болестна активност  $2.1 - 3.5$  и много висока болестна активност  $> 3.5$ .

#### **3.4.1.4. Тестове за оценка на физическата функция**

- Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (приложение 22) [Calin A, 1994]. Той съдържа 8 въпроса за дейности, свързани с функционалната анатомия на болните и 2 допълнителни въпроса, оценяващи способността им да се справят в ежедневието си. Отговорите на въпросите се нанасят от пациента върху 10 сантиметрови ВАС. Средното аритметично число от 10-те скали дава BASFI скор (0-10).
- Dougados Functional Index (DFI) (приложение 23) [Dougados M, 1988]. Той се състои от 20 въпроса, кореспондиращи с дейностите от ежедневието. Отговорите са 3 категории, на Likert тип скала. Скор 0 се дава, ако задачата може да бъде осъществена без затруднение, 1 - възможна, но трудна за изпълнение и 2 - извършването ѝ е невъзможно. Общият скор на DFI е сумата от отговорите на всички въпроси (варираща 0 - 40). Според автора на индекса, въпросника се счита за невалиден, ако са пропуснати отговорите на повече от 2 въпроса. При липса на 2 или няколко пункта, общият скор се калкулира като средна стойност от наличните отговори, умножени по 20.
- Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S) (приложение 24) [Daltroy LH, 1990]. Произхожда от HAQ [Kirwan JR, 1986],

създаден в оригинал за оценка на болните с РА. Към оригиналния вариант на HAQ, изучаващ 8 сфери (обличане, ставане, хранене, разхождане, хигиена, достигане, хващане, дейности), обособени в 20 пункта, са добавени 6 специфични пункта, изследващи функционалните проблеми и затруднения, типични за пациентите със спондилоартропатии. Така е създаден 26 - точков въпросник - HAQ-S, подходящ за болни с АС. Тези 6 нови пункта са събрани във величина, класифицирана като “гръбначна подвижност”. Ако болния не управлява автомобил, тя се образува само от 4 въпроса. Отговорите се отбелязват от пациентите на 4-степенна Likert-тип скала, варираща от 0 (без затруднение) до 3 (невъзможно е да го направя). Средното аритметично число от най-високите скорове във всяка от 10-те функционални категории е HAQ-S индекса (възможен обхват 0 - 3.0).

#### **3.4.1.5. Оценка на отговора към терапията**

- Критерии за подобрене ASAS20 (приложение 28) [Anderson JJ, 2001]
- Критерии за подобрене ASAS40 (приложение 29) [Brandt J, 2004]
- Критерии за подобрене ASAS5/6 (приложение 30) [Brandt J, 2004]
- Критерии на ASAS за частична ремисия (приложение 31) [Anderson JJ, 2001]
- Промяна в ASDAS  $\Delta \geq 1.1$  единици – клинично значимо подобрене [Machado P, 2011]
- Промяна в ASDAS  $\Delta \geq 2.0$  единици – голямо подобрене [Machado P, 2011]

#### **3.4.2. Оценка на рентгеновите промени**

- За рентгенографската оценка на структурните увреди на гръбнака беше приложен modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS). Рентгенографската скорова система mSASSS се състои от резултати за поясния и за шийния сегмент на гръбнака. Общият резултат се изчислява като сума от двата (варира от 0 до 72). За поясния отдел, по системата на Taylor и съавтори [Taylor HG, 1991], се изследват долният ръб на 12-ти торакален прешлен, всички пет поясни прешлена и горният ръб на сакрума на профилна рентгенография. Предните ъгли на всеки прешлен се оценят като 0 = нормален; 1 = ерозия, склероза или квадратизация; 2 = синдесмофит и 3 = пълен костен мост. Рентгеновите изменения, които не са свързани с АС,

като остеофити и местата, които не са ясно изобразени на рентгенографията не се вземат под внимание. За валидни се приемат рентгенографии, ако липсват не повече от три локализации за скорова оценка. Квадратизацията се дефинира като налична, ако фиктивно изтеглена линия с прозрачен линеал от горния до долния ръб на всяко прешленно тяло покрива 50% или повече от повърхността на прешлена или ако очертанието му е конвексно. За цервикалния гръбнак скорвата система е идентична на тази за поясния [Creemers MCW, 2005]. Включени са предните ъгли по протежение от долния ръб на 2 шиен прешлен до горния ръб на 1 торакален прешлен на профилна рентгенография. Поради това, че физиологично образа на трети шиен прешлен е с изправен контур, той не се оценява за квадратизация, но ерозиите и склерозата се отчитат. mSASSS беше приложен и оценен от един изследовател.

### **3.4.3. Лабораторни методи за изследване на биомаркерите за болестна активност**

- С-реактивният протеин беше изследван чрез нефелометричен анализ (мг/л, норма < 6). Нивата на СРП, които бяха под долната граница на количественото определяне, бяха приети за недоловими.
- СУЕ беше измерена по метода на Westergren (мм/ч; нормални стойности за мъже 0 - 20, за жени 0 - 28).

По подобие на други клинични проучвания, приехме за повишени стойности на СУЕ > 28мм/ч, а за СРП > 6мг/л.

- Определяне на TNF- $\alpha$ : Серумите на пациентите и контролите бяха съхранявани на -20°C до извършване на изследването. Нито едно от изследваните лица нямаше клинични данни за интеркурентно заболяване по време на събиране на пробите. Серумната концентрация на TNF- $\alpha$  при болните и контролите беше измерена с твърдофазов високочувствителен имуноензимен метод и търговски китове, спазвайки инструкциите на производителя (Quantakine® HS, R&D Systems, Abingdon, UK). Индивидуалните стойности на TNF- $\alpha$  бяха изчислени след построяване на стандартна крива по 7 концентрации на референтния NIBSC/WHO TNF- $\alpha$  стандарт 88/786 и изразени в пикограма на милилитър (pg/ml). Минималната

откриваемост на TNF- $\alpha$ , посочена от производителя, е 0.038 до 0.198 pg/ml. Коефициентът на вариация в серия (intra-assay CV%) е между 3.1% и 8.5% и от ден в ден (inter-assay CV%) - от 7.4% до 10.6%.

#### 3.4.4. Статистически методи

- Дескриптивна статистика, Student t-тест, ANOVA тест (параметричен тест за разлика в средните величини по групи), Mann-Whitney U тест (непараметричен тест за сравнение на средните величини по групи),  $\chi^2$  тест (за сравнение на получените честоти между изследваните групи чрез четирикратна (2x2) или многократна таблица, в зависимост от това дали наблюдаваните случаи бяха разпределяни по два или повече признака), корелационен анализ, Paired-Samples T-тест, Two-Related-Samples Test за свързани извадки.
- За да определим „точката на прекъсване“ (cutt of value), т. е. праговите стойности на СУЕ и СРП в измерването на болестната активност, използвахме метод, който комбинира най-добре чувствителност и специфичност – калкулирахме ROC (receive operator characteristics) кривите за двата острофазови реактанта, оценявайки болните с активно заболяване спрямо тези без активност на АС, съгласно клиничните показатели за болестна активност (BASDAI, оценка на пациента и на лекаря за болестната активност). Тъй като тези «точки на прекъсване» трябва да са представителни от гледна точка на пациентите и лекарите, използвахме предварително дефинирани нива на състоянието на болестна активност за трите параметъра: стойности < 4 възприехме като неактивно заболяване и  $\geq 4$  като сигурна болестна активност. ROC е кривата на чувствителност (или истинска позитивност) на вертикалната ос и 1 – специфичност (или фалшива позитивност) на хоризонталната ос. Праговите стойности за СУЕ и СРП са точките от кривата с най-висока чувствителност и специфичност, т. е. най-високата точка в левия горен ъгъл на графиката. Колкото е по-голяма площта под кривата (AUC – area under the curve), толкова по-голяма е диагностичната точност на лабораторния тест. Изчислихме и положителната предиктивна стойност (ППС) на СУЕ и СРП за наличие на болестна активност по формулата:  $\text{чувствителност} / \{\text{чувствителност} + (1 - \text{специфичност})\}$  (табл. 8).

**Табл. 8** Изчисления за диагностичната чувствителност, специфичността и положителната предиктивна стойност на СУЕ и СРП за активността на АС

	Наличие на болестна активност	Липса на болестна активност
Повишени СУЕ/СРП	a	b
Нормални СУЕ/СРП	c	d

- Чувствителност =  $a/(a+c)$
- Специфичност =  $d/(b+d)$
- Положителната предиктивна стойност (ППС) =  $a/(a+b)$
- Отрицателната предиктивна стойност (ОПС) =  $d/(c+d)$

- За по-пълното определяне на асоциацията между рентгенографския скор (mSASSS) и физическата функция (BASFI, DFI и HAQ-S), под влиянието на болестната активност (BASDAI) и други потенциално въздействащи фактори като възраст, пол и продължителност на болестта, беше приложен анализ на ковариацията General linear model (GLM). Главните обясняващи показатели BASDAI и mSASSS бяха използвани като непрекъснати величини. Тъй като съобщените от пациента резултати за обяснението на BASFI/DFI/HAQ-S са зависими от възрастта и пола, бяха изследвани взаимните влияния между възрастта и пола с BASDAI или с mSASSS. Освен това, също бяха анализирани взаимните влияния между BASDAI и mSASSS, както и между продължителността на заболяването с BASDAI и mSASSS. Давността на болестта беше дефинирана от поставянето на диагнозата. Резултатите бяха изразени като регресионни коефициенти и изчислени маргинални средни стойности (модел на изчисление на средната стойност на зависимата променлива, след като бъдат взети под внимание ко-вариабилности).
- При определянето на основните фактори, влияещи върху физическата функция (BASFI, DFI и HAQ-S), като потенциалното множество от фактори включва болестната активност (BASDAI), рентгенографския скор (mSASSS), аксиалния статус (BASMI), пол, възраст, продължителност на болестта, СУЕ

и СРП, приложихме множествен линеен регресионен анализ, когато зависимата променлива е нормално разпределена в популацията, от която е направена извадката. За променливите, които нямат нормално разпределение, използвахме логистичен регресионен анализ и множествени логистични регресионни модели. Основните обясняващи показатели бяха използвани като непрекъснати величини или като субскорове при категоризацията ( $BASDAI < 4$  и  $BASDAI \geq 4$ ,  $mSASSS \leq 36$  и  $mSASSS > 36$ ,  $CRP \leq 6$  и  $CRP > 6$ ). За оценка на силата на връзката между определени фактори и зависимата променлива, изчислихме отношението на шансовете (Odds Ratio, OR), което е приблизителна мярка на рисковото отношение за попадане в категорията „случай“ в медицинските проучвания от вида „случай-контрола“, т. е. OR е анализ на рисковите фактори за неблагоприятен изход. Стойностите на OR са представени със съответния 95% доверителен интервал (95% CI). Формирахме математически модели, чрез които може да се изчисли очакваната стойност на BASFI и HAQ-S, когато се знаят стойностите на BASDAI и BASMI, с цел прогнозиране. За изследването на зависимостта между DFI с потенциалното множество от независими фактори, приложихме множествен логистичен регресионен анализ, като чрез стъпкова процедура формирахме няколко модела. DFI беше представена като дихотомна променлива с две категории  $DFI \leq 17$  и  $DFI 18+$  (изразени със  $Z$  в уравненията). Категоризирането е направено на базата на медианата на индекса, тъй като липсва общоприето разделяне в две категории. Чрез получените уравнения може да се определи в коя категория на DFI ще попадне даден пациент, когато са известни участващите в съответните уравнения параметри. Оценена беше точността на моделите (процент на правилно класифициране).

- При изследването на разликата във функционалните ограничения, дефинирани с BASFI, DFI и HAQ-S при мъжете и жените, съобразно рентгенографските структурни увреди на гръбнака (mSASSS), осъществихме едномерни анализи (проверка на средните величини) и многомерен анализ (ординална логистична регресия). Унивариационното сравнение между мъжете и жените беше направено с помощта на параметричен тест (ANOVA) за количествените измерения, които бяха с правилно разпределение.

Непараметричният (Mann-Whitney U тест) беше приложен за количествените измерения, които бяха с неправилно разпределение. За анализирането на рентгенографските данни, mSASSS беше възприет като ординален категориен показател и беше групиран в 3 последователни категории: 0 - 24, 25 - 48 и 49 - 72. За да определим асоциацията на пола с категориите на mSASSS бяха изчислени Odds ratios (ORs) чрез ординална логистична регресия. OR, в случая, представя вероятността за асоциация на мъжете с ниските групи на функционалните индекси при дадена категория на mSASSS, спрямо жените. В мултивариационните модели за асоциацията на пола с категориите на mSASSS, зависимите променливи BASFI, DFI и HAQ-S бяха прекодирани в рангове, както следва: BASFI – 0 - 2; 2.1 - 4; 4.1 - 6; 6.1 - 8; 8.1 - 10, DFI – 0 - 7; 8 - 16; 17 - 24; 25 - 40 и HAQ-S – 0 - 0.5; 0.5 - 1; 1.1 - 1.5; 1.6 - 3.

При всички използвани анализи за статистически достоверни бяха приети различия при ниво на значимост  $p < 0.05$ . Проведени са с помощта на SPSS версия 13.0 за Windows.

## **ГЛАВА IV. РЕЗУЛТАТИ**

### **4.1. Клинично - лабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност при крос-секционния анализ**

#### **4.1.1. В цялата кохорта болни**

##### **4.1.1.1. Клинични показатели за болестна активност**

При всички болни оценихме активността на болестта крос-секционно, при базалното изследване. Поради това, че липсва “златен стандарт” при определянето ѝ, използвахме 3 заместващи клинични показателя: “оценка на лекаря за болестната активност”, “оценка на пациента за болестната активност” и BASDAI. От цялата кохорта, 105 (57.7%) болни бяха с активно заболяване, преценено от лекаря. По самооценка на пациентите - 128 (69.9%) от тях се идентифицираха като такива с активно заболяване и 124 (67.8%) бяха с активност на АС, определена въз основа на индекса BASDAI  $\geq 4$  (табл. 9). Средните стойностите на тези три клинични показателя за болестна активност (mean  $\pm$  SD) са представени на таблица 9.

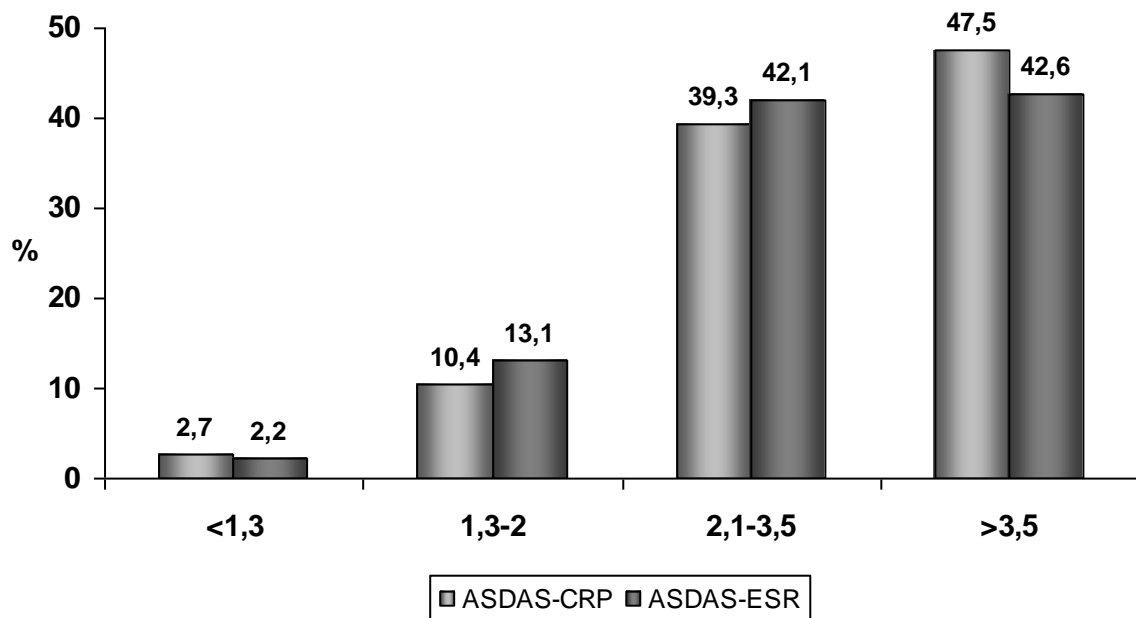
Оценката на лекаря и пациента за болестната активност показаха добра корелация помежду си, корелационен коефициент  $r = 0.908$  ( $p < 0.01$ ).

За по-голяма пълнота приложихме и Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Оценихме индекса по двете формули: ASDAS B и ASDAS C (приложение 20). С активно заболяване, дефинирано като  $ASDAS-CRP \geq 1.3$  бяха 97% от болните.  $ASDAS-ESR \geq 1.3$  имаха 98% от пациентите в цялата кохорта (табл. 9). Средните стойностите на двата ASDAS сора (mean  $\pm$  SD) са представени в таблица 9. И двата показателя имаха медиана близка до средата от обхвата на скоровете ( $ASDAS-CRP - 3.5$ ;  $ASDAS-ESR - 3.3$ ) и показаха правилно разпределение. Те демонстрираха групиране към средата на скалата, където стойностите на двата индекса бележат висока към много висока болестна активност. Четири и съответно пет болни показаха нормални или близки до нормалните резултати за  $ASDAS-CRP$  и  $ASDAS-ESR$ .

**Табл. 9** Клинични и лабораторни параметри на болестната активност в цялата кохорта от 183 болни с АС

Показатели за болестна активност	Стойности
Глобална оценка на лекаря за болестната активност, mean $\pm$ SD (range), $\geq 4$ (%)	4.8 $\pm$ 2.4 (0.3-10) N=105 (57.7%)
Глобална оценка на пациента за болестната активност, mean $\pm$ SD (range), $\geq 4$ (%)	5.5 $\pm$ 2.6 (0-10) N=128 (69.9%)
BASDAI, mean $\pm$ SD (range), BASDAI $\geq 4$ (%)	5.1 $\pm$ 2.2 (0.6-9.9) N=124 (67.8%)
ASDAS-CRP, mean $\pm$ SD (range), ASDAS-CRP $\geq 1,3$ (%)	3.5 $\pm$ 1.2 (0.9-6.8) N=178 (97%)
ASDAS-ESR, mean $\pm$ SD (range), ASDAS-ESR $\geq 1,3$ (%)	3.3 $\pm$ 1.1 (0.6-5.9) N=179 (98%)
CYE (мм/ч), mean $\pm$ SD (range), CYE $\geq 28$ (%)	35 $\pm$ 25 (1-130), N=102 (56%)
СРП (мг/л), mean $\pm$ SD (range), СРП $\geq 6$ (%)	27 $\pm$ 4.1 (0.6-328.0), N=129 (71%)

Категоризирахме болните според нивото на болестна активност, съобразно ASDAS, изхождайки от факта, че този скор, в сравнение с BASDAI, има по-добра способност да разграничава пациентите с различни степени на активност на болестния процес и следователно да демонстрира контраста между тях. Когато калкулирахме ASDAS-CRP и ASDAS-ESR за всички включени в проучването пациенти, установихме преобладаващ дял на болните с много висока активност на болестта (съотв. 47.5% и 42.6%) и постепенно спадане за всяка по-ниска степен от ASDAS. Най-нисък беше процента на болните с неактивно заболяване – ASDAS < 1.3 (съотв. 2.7% и 2.2%) (фиг. 1).

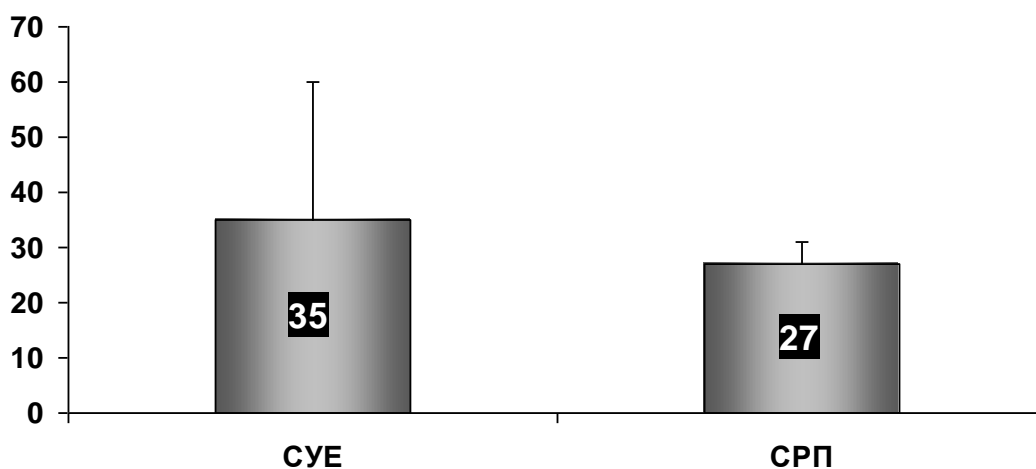


**Фиг. 1** Стратификация на болните според нивото на болестна активност съобразно ASDAS.

#### 4.1.1.2. Лабораторни биомаркери за болестна активност

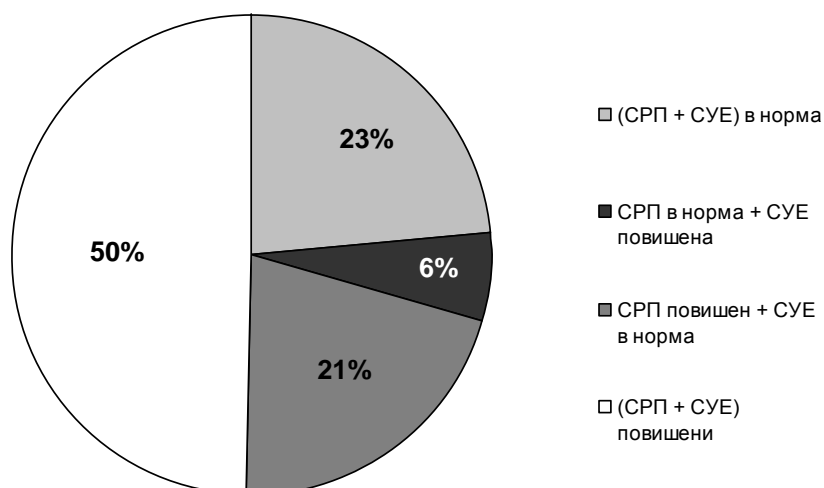
Болшинството от болните имаха повишени стойности на всеки един от острофазовите възпалителни показатели: СУЕ > 28мм/ч установихме при 56% от случаите и СРП > 6мг/л при 71%. Средната стойност на СУЕ (mean ± SD) беше 35 ± 25 (фиг. 2), като индивидуалните резултати варираха в много широк диапазон (1 – 130 мм/ч). Средната стойност на СРП (mean ± SD) беше 27 ± 4.1 (фиг. 2) и резултатите за отделните болни също показаха голям обхват (0.6 - 328.0 мг/л).

### Стойности на лабораторните показатели за БА



**Фиг. 2** Стойности на лабораторните показатели (mean  $\pm$  SD) за болестна активност в цялата кохорта болни с АС

Половината (50%) от пациентите имаха едновременно повишени стойности и за двата възпалителни биомаркера, а останалите имаха нормални стойности на единия или на двата показателя. При четридесет и трима от болните (23.5%) и двата острофазови реактанта бяха в референтни граници (фиг. 3).



**Фиг. 3** Процентно разпределение на болните с АС според стойностите на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП.

#### 4.1.1.3. Корелационни зависимости между възпалителните биомаркери и клиничните индекси за активност в цялата кохорта

Изследвахме връзката между клиничните и лабораторните параметри на болестната активност. Коефициентите на корелация на Spearman между BASDAI и CUE (0.35,  $p < 0.01$ ) и BASDAI и СРП (0.26,  $p < 0.01$ ) показаха слаба към умерена връзка. Корелационните коефициенти за асоциацията между оценката на пациента и лекаря за болестната активност показаха, че оценката на лекаря корелира умерено и с двата възпалителни биомаркера, докато корелацията между оценката на пациента със CUE и СРП е слаба. Корелационният коефициент между ASDAS-CRP и CUE беше 0.65, между ASDAS-CRP и СРП 0.73, внушаващо силна към много силна корелация. Сходни резултати получихме за връзката между ASDAS-ESR и CUE 0.76 и ASDAS-ESR и СРП 0.57 (табл. 10).

**Табл. 10** Корелационна матрица за връзката на биологичните маркери и клиничните индекси за активност в изследваната кохорта от 183 болни

Клинични показатели за болестна активност	CUE	СРП
BASDAI	0.352**	0.258**
Глобална оценка на пациента за болестната активност	0.304**	0.245*
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	0.451**	0.385**
ASDAS-CRP	0.654**	0.730**
ASDAS-ESR	0.763**	0.574**

\*\* $p < 0.0001$ , \* $p < 0.001$

#### 4.1.2. Сравнителен анализ на болестната активност между групите болни с изолирано ангажиране на гръбнака от възпалителния процес и тези със съпътстващ активен периферен артрит

Общо 121 от болните бяха с изолирано възпалително ангажиране на гръбнака и 62 със съпътстващ периферен артрит. И в двете групи съотношението мъже/жени беше приблизително 4:1. Средната продължителност на заболяването беше по-висока в групата от болни със съпътстващ периферен артрит ( $14.21 \pm 10.13$ ) спрямо тези със

самостоятелно изявен аксиален спондилит ( $12.59 \pm 8.67$ ) без разликата да достига статистическа значимост ( $p > 0.05$ ). Най-чест беше синовият на коленните стави (62.9%), последван от коксит (50%), артрит на раменните стави (38.7%) и глезенните стави (33.9%).

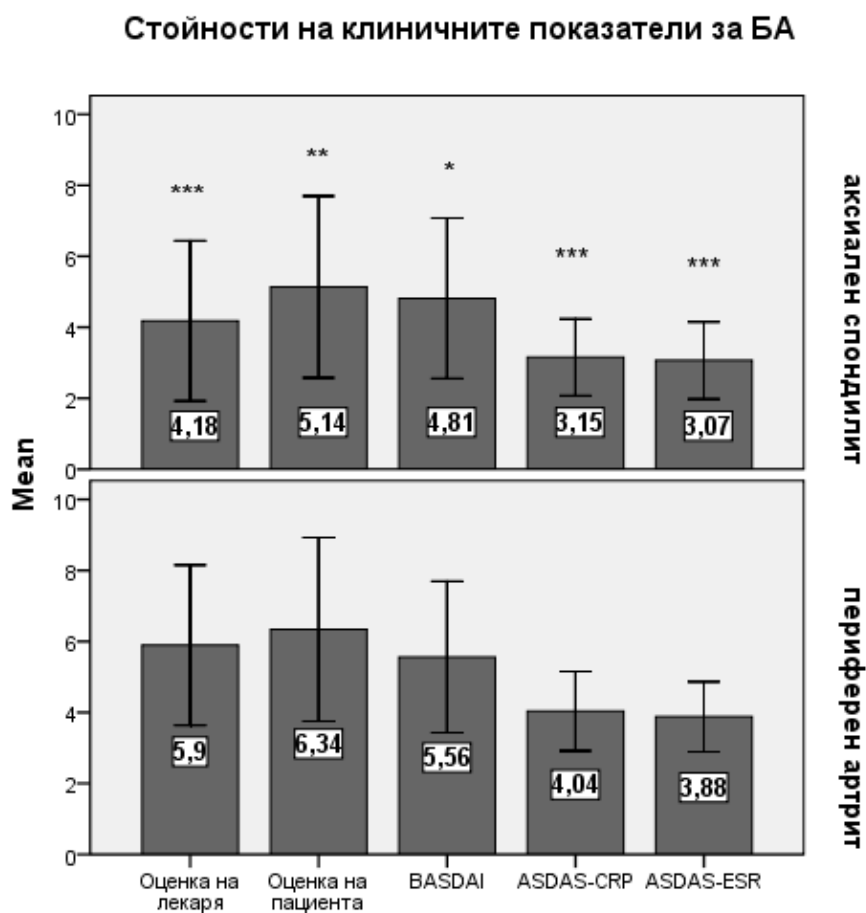
#### **4.1.2.1. По отношение на клиничните показатели за болестната активност**

Резултатите от оценката на клиничните показатели за болестната активност при болните с изолирано ангажиране на гръбнака и тези с активен периферен артрит са обобщени в таблица 11.

От трите клинични показателя за болестна активност, оценявани на BAS от лекаря или пациента: обща оценка и BASDAI, най-висока беше средната ѝ стойност при оценката от пациента - 5.1 за централната форма на АС и 6.3 за групата с гръбначно - периферна форма на болестта (фиг. 4). Сравнението на средните стойности показва сигнификантно повишени резултати и за трите параметъра при наличен синовит на една или повече периферни стави, в най-голяма степен когато активността е изразена по обща преценка на пациента на BAS (табл. 5).

Анализите на средните стойности на индекса ASDAS, изчислен с двете променливи величини СРП и СУЕ, съобразно наличието или липса на съпътстващ периферен артрит, разкриват статистически сигнификантна разлика по този групиращ показател ( $p < 0.0001$ ). Болните с активен периферен артрит имаха също значимо по-високи средни стойности на двата сора, в сравнение с групата с изолирано гръбначно ангажиране (фиг. 4).

При сравнението на двете формули за калкулиране на сора, установихме сигнификантно по-високи средни стойности на ASDAS-CRP, в сравнение с ASDAS-ESR за групата с активен периферен артрит ( $4.04 \pm 1.12$  спрямо  $3.88 \pm 0.99$ ;  $p < 0.05$ ) и несигнификантно по-високи при изолиран спондилит ( $3.15 \pm 1.08$  спрямо  $3.07 \pm 1.09$ ;  $p = 0.054$ ).



**Фиг. 4** Стойности на клиничните показатели (mean + SD) за болестна активност в групите с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит (периферен артрит).

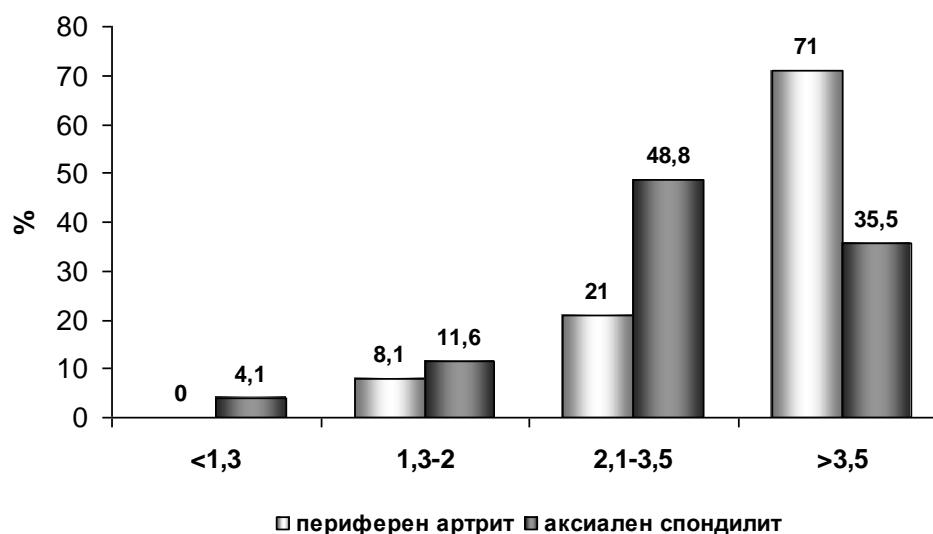
Разграничихме болните от тези две групи и според вариациите в болестната активност, определена с ASDAS, изхождайки от капацитета на индекса да демонстрира добре контраста между различните й нива. Предположението, на което се основахме е, че пациентите с периферен артрит имат достоверно по-висока степен на активност, тъй като болката и отока на периферните стави са компонент от индекса. Другите показатели, включени във формулите също носят информация относно периферната болестна активност (повишени средни стойности на CRP, CYE и глобална оценка на пациента при наличие на периферна болестна активност в двете големи кохортни проучвания - OASIS и ISSAS).

**Табл. 11** Клинични показатели за болестната активност при болните с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит.

Клинични показатели за болестната активност	Аксиален спондилит (N = 121)	Периферен артрит (N = 62)	p
Оценка на лекаря за болестната активност, mean $\pm$ SD (range) $\geq$ 4 (%)	4.18 $\pm$ 2.26 (0.3-9.6) 51.2%	5.90 $\pm$ 2.26 (2.3-10.0) 69.4%	p<0.001
Оценка на пациента за болестната активност, mean $\pm$ SD (range) $\geq$ 4 (%)	5.14 $\pm$ 2.56 (0-9.7) 67.8%	6.34 $\pm$ 2.59 (1.6-10.0) 74.2%	p<0.01
BASDAI, mean $\pm$ SD (range) $\geq$ 4 (%)	4.81 $\pm$ 2.26 (0.62-9.33) 62%	5.56 $\pm$ 2.13 (1.48-9.87) 79%	p<0.05
ASDAS-CRP mean $\pm$ SD (range) $\geq$ 1.3 (%)	3.15 $\pm$ 1.08 (0.90-5.80) 95.9%	4.04 $\pm$ 1.12 (1.60-6.80) 100%	p<0.001
ASDAS-ESR mean $\pm$ SD (range) $\geq$ 1.3 (%)	3.07 $\pm$ 1.09 (0.60-5.50) 96.7%	3.88 $\pm$ 0.99 (1.70-5.90) 100%	p<0.001

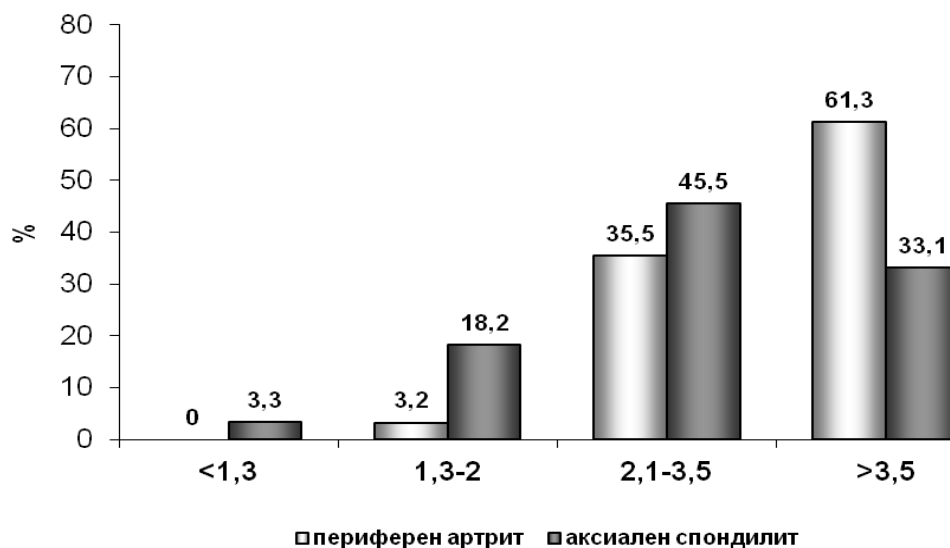
Когато стратифицирахме болните според категорията на болестната активност, дефинирана с ASDAS-CRP, установихме че в групата на болните с периферен артрит най-голям беше дела на пациентите с много висока болестна активност (71%) (фиг. 5). Той беше двукратно по-висок сред пациентите с периферен артрит в сравнение с групата с изолирани спинални симптоми, със статистически значима разлика (p<0.0001). Не бяха установени такива с неактивно заболяване. Сред пациентите с изолирано ангажиране на гръбнака процентно преобладаваха такива с висока активност, а 4.1% бяха с неактивно заболяване. Разликата беше статистически достоверна ( $\chi^2=21.92$ , df=3, p=0.0001).

### ASDAS-CRP стратификация



**Фиг. 5** Стратификация и процентно съотношение на болните с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит (периферен артрит) според нивото на болестна активност съобразно ASDAS-CRP.

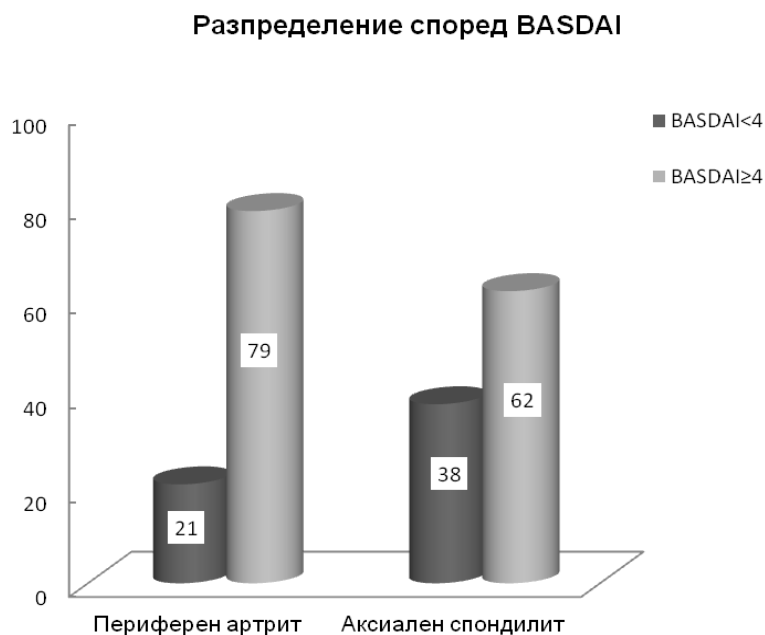
### ASDAS-ESR стратификация



**Фиг. 6** Стратификация и процентно съотношение на болните с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит (периферен артрит) според нивото на болестна активност съобразно ASDAS-ESR.

При оценката с ASDAS-ESR, получихме аналогични резултати, представени на графиката (фиг. 6) ( $\chi^2=17.68$ ,  $df=3$ ,  $p=0.0005$ ).

Оценихме дяловото съотношение на болните с периферен артрит и тези с изолиран спондилит, според категорията на болестна активност, определена въз основа на индекса BASDAI. Приложихме общоприетото разделяне на неактивно заболяване/активност при прагова стойност на  $BASDAI \geq 4$  и установихме, че и в двете групи процентно преобладават болните с активност на болестта. Делът на болните с активност на заболяването е по-висок в групата с периферен артрит (79%) спрямо този в групата с изолирано ангажиране на гръбнака (62%) и разликата беше статистически достоверна ( $\chi^2=5.45$ ,  $df=5$ ,  $p=0.02$ ) (фиг. 7).

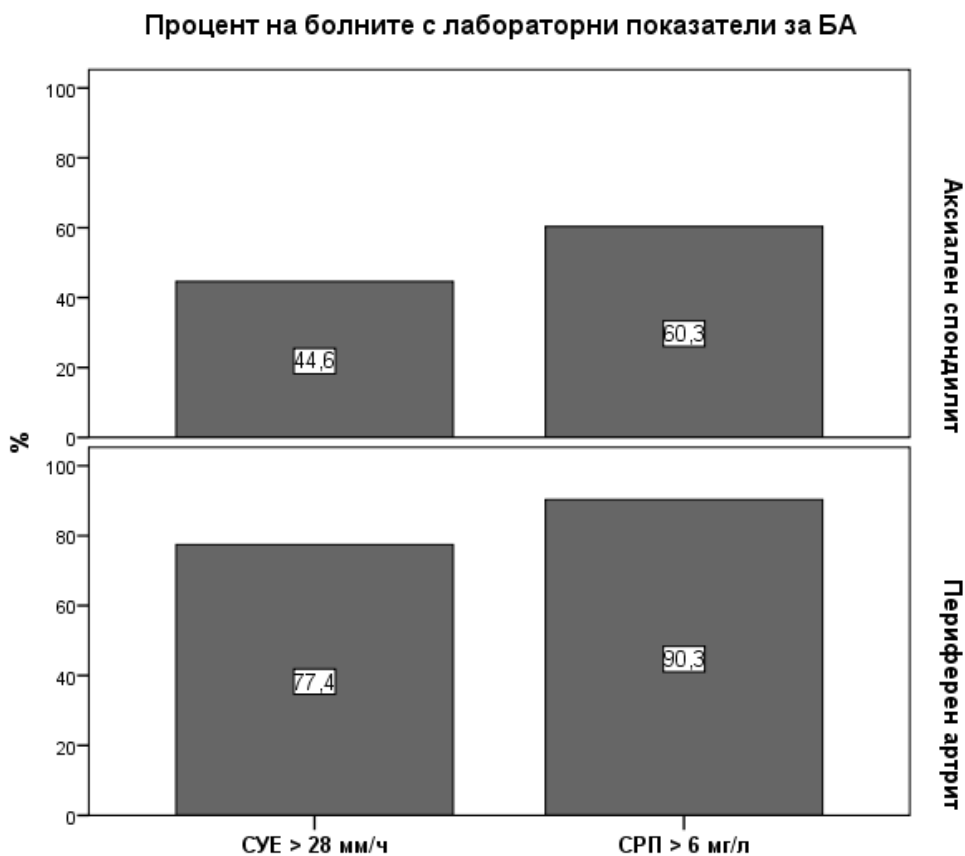


**Фиг. 7.** Процентно разпределение на болните с изолирано ангажиране на гръбнака ( $n=121$ ) и със съпътстващ периферен артрит ( $n=62$ ), според категориите на болестна активност, определени с BASDAI.

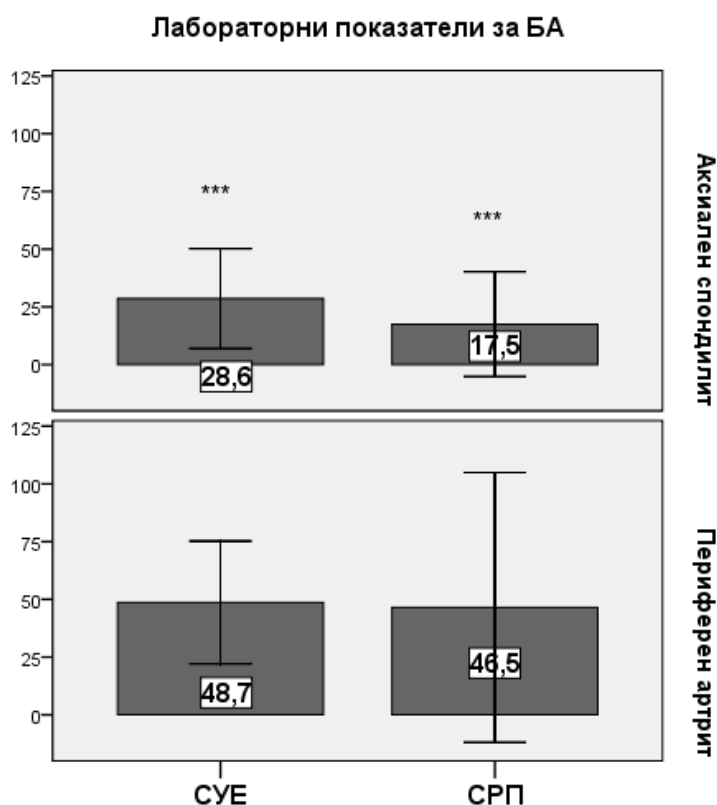
#### **4.1.2.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП**

Повечето пациенти и в двете групи показаха повишени стойности на СРП - 60.3% за групата с централна форма на АС и 90.3% за групата с периферен артрит. По отношение на СУЕ, при 77.4% от пациентите със съпътстващ активен периферен

артрит се регистрираха наднормени стойности, докато в групата с изолирано гръбначно ангажиране този показател беше повишен само при 44.6% (фиг. 8). Средната величина на СУЕ беше 49 мм/ч при болните с периферен артрит, спрямо 29 мм/ч при тези с централна форма, със сигнификантна разлика между двете групи  $p < 0.0001$ . СРП също се различаваше сигнификантно като средна стойност в двете изследвани групи и показва по-високи серумни нива при наличен синовит на периферни стави (17.52 мг/л при изолирано гръбначно засягане и 46.50 мг/л при активен периферен артрит)  $p < 0.0001$  (фиг. 9).



**Фиг. 8** Процентно разпределение на болните с повишени стойности на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП в групите с изолирано ангажиране на гръбнака и със съпътстващ активен периферен артрит.



**Фиг. 9** Стойности (mean ± SD) на острофазовите реактанти СУЕ и СРП в групите с изолирано ангажиране на гръбнака и със съпътстващ активен периферен артрит.

#### **4.1.2.3. Корелационни зависимости между възпалителните биомаркери и клиничните индекси за активност при болните с изолирано ангажиране на гръбначния стълб от възпалителния процес и тези със съпътстващ активен периферен артрит**

Статистическият анализ показва, че между СУЕ и СРП, като параметри отразяващи възпалението, има висока степен на корелация един с друг при болните със съпътстващ периферен артрит ( $r=0.555$ ,  $p<0.001$ ) и при тези с изолирано гръбначно ангажиране ( $r=0.656$ ,  $p<0.05$ ) (табл. 12 и 13). Установена беше умерена до значителна корелация на СУЕ с ASDAS-CRP ( $r=0.456$ ,  $p<0.001$ ) и ASDAS-ESR, ( $r=0.609$ ,  $p<0.001$ ) и слаба с общата оценка на лекаря за болестната активност в групата със съпътстващ периферен артрит ( $r=0.296$ ,  $p<0.05$ ), но не и с активността на болестта, оценена от пациента и BASDAI. При активен периферен артрит не открихме връзка и на другия

лабораторен биомаркер СРП с BASDAI и интензитета на болестната активност, представени от лекаря и пациента на ВАС, но той отново показва, че е статистически значим фактор за ASDAS-CRP ( $r=0.566$ ,  $p<0.001$ ) и ASDAS-ESR ( $r=0.491$ ,  $p<0.001$ ) (табл. 12).

**Табл. 12** Коефициенти на корелация (Pearson) между биологичните маркери за възпалителна активност и клиничните индекси за оценка на активността на заболяването при болни от АС с периферен артрит ( $n = 62$ ).

	СУЕ	СРП
СУЕ	1	0,555**
СРП	0,555**	1
Глобална оценка на пациента за болестната активност	n. s.	n. s.
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	0,296*	n. s.
BASDAI	n. s.	n. s.
ASDAS-CRP	0,456**	0,566**
ASDAS-ESR	0,609**	0,491**

n. s. – несигнификантно, \*\* $p<0.001$ , \*  $p<0.05$

**Табл. 13** Коефициенти на корелация (Pearson) между биологичните маркери за възпалителна активност и клиничните индекси за оценка на активността на заболяването при болни от АС с изолирано гръбначно засягане ( $n = 121$ ).

	СУЕ	СРП
СУЕ	1	0,656**
СРП	0,656**	1
Глобална оценка на пациента за болестната активност	0,270**	n. s.
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	0,384**	0,275**
BASDAI	0,242**	n. s.
ASDAS-CRP	0,611**	0,606**
ASDAS-ESR	0,719**	0,450**

n. s. – несигнификантно, \*\*  $p<0.01$

При групата с изолирано аксиално засягане установихме статистически значима връзка на СУЕ с всичките пет клинични показатели за болестна активност. СРП не показва асоциация с BASDAI и глобалната оценка на пациента при тези случаи (табл. 13).

#### **4.1.3. Сравнителен анализ на болестната активност между мъжете и жените с АС**

В изследваната кохорта бяха анализирани общо 148 мъже и 35 жени. Изходните демографски данни и характеристики (възраст, HLA-B27 - позитивност, продължителност на болестта и възраст при стартирането на заболяването) бяха балансирани при двата пола. Данните са представени в раздел 4.6 таблица 25.

##### **4.1.3.1. По отношение на клиничните показатели на болестната активност**

Резултатите от оценката на клиничните показатели за болестната активност при мъжете и жените с АС са обобщени в таблица 14.

Сред изследваната група жени, 20% бяха с неактивно заболяване и 80% с активност на болестта, дефинирана като BASDAI  $\geq$  4. При мъжете с неактивно заболяване, съобразно този показател, бяха 35.1%, а с активност - 64.9%. Налице беше тенденция за по-висока средна стойност на индекса BASDAI при жените, без разликата да достига статистическа значимост ( $p=0.08$ ) (фиг. 10 и 11).

Съобразно глобалната оценка на пациента 29.1% от мъжете се идентифицираха като такива с неактивно заболяване, а 70.9% от тях по самооценка чрез ВАС считаха, че заболяването им е активно. По този параметър 65.7% от жените бяха с активно заболяване, а 34.3% - с липса на болестна активност (фиг. 10). Разликата между средните стойности на този показател при жените и мъжете не достигна статистическа сигнификантност (фиг. 11).

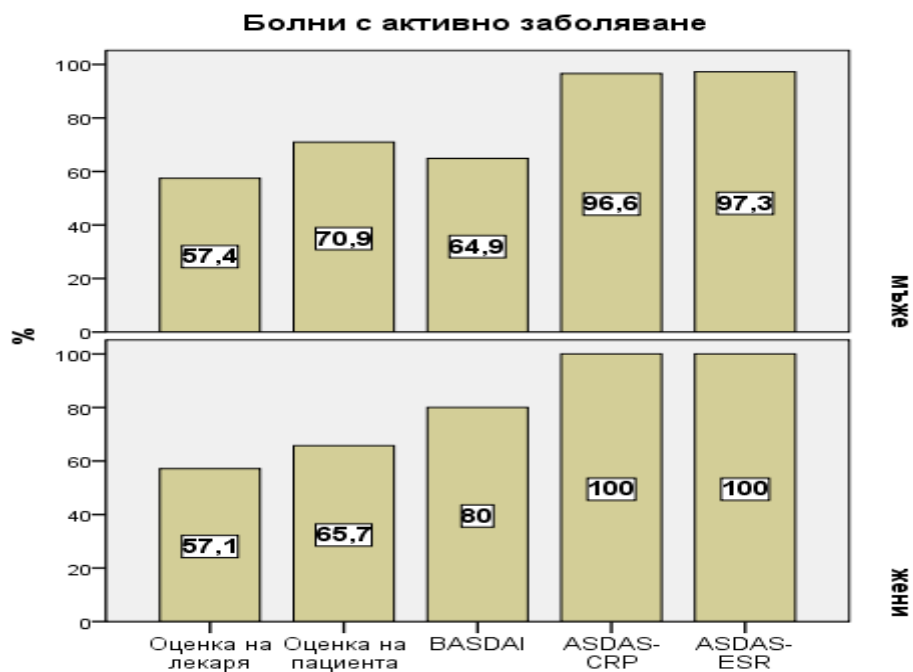
Делът на мъжете и жените с болестна активност, определена като обща оценка на лекаря  $\geq$  4 беше съизмерим съответно 57.4% и 57.1% (фиг. 10), средните стойности също (фиг. 11).

При изследване на влиянието на пола (Independent Samples T-Test) върху ASDAS-CRP и ASDAS-ESR, не установихме статистически значима разлика в средните стойности на двата параметъра при мъжете и жените (фиг. 11). Когато наличието на

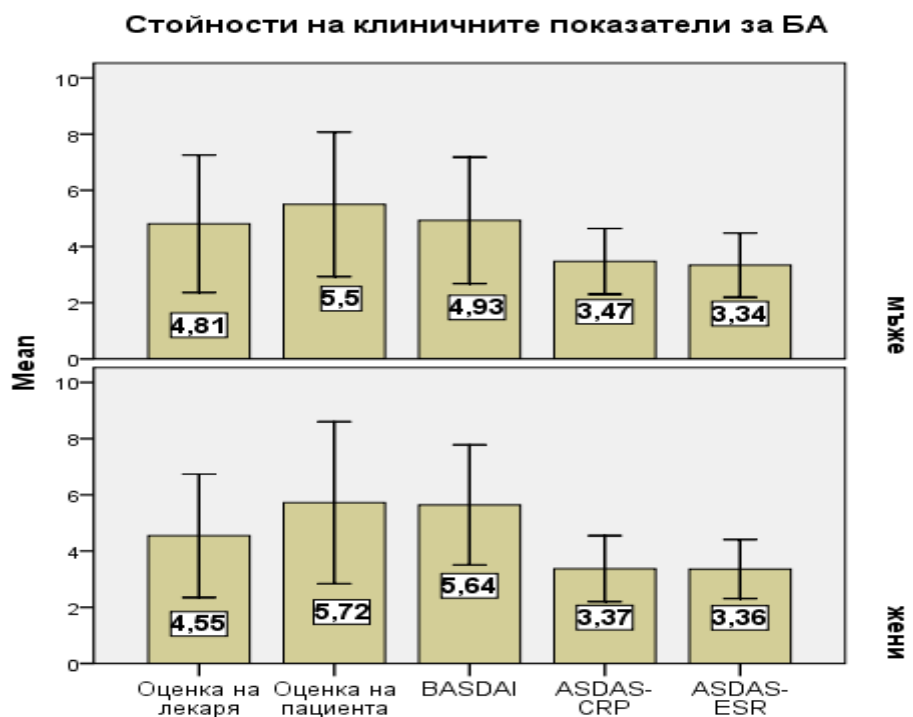
болестна активност беше определено чрез ASDAS-CRP  $\geq 1.3$  и ASDAS-ESR  $\geq 1.3$ , сред женския пол липсваха неактивни болни, делът на мъжете с неактивно заболяване беше нисък, респ. 3.4% и 2.7%. Мъжете с активност, съобразно ASDAS, калкулиран с двата острофазови показателя бяха съответно 96.6% и 97.3%, без статистически сигнификантна разлика в дяловото съотношение между двата пола (фиг. 10).

**Табл. 14** Средни стойности и процентно съотношение на болните с активно заболяване, дефинирано според клиничните параметри на болестната активност, сред двата пола.

Клинични показатели за болестната активност	Мъже (N = 148)	Жени (N = 35)	p
Оценка на лекаря за болестната активност, mean $\pm$ SD (range), $\geq 4$ (%)	4.81 $\pm$ 2.4 (0.4-10) 57.4%	4.55 $\pm$ 2.2 (0.3-7.9) 57.1%	n. s.
Оценка на пациента за болестната активност, mean $\pm$ SD (range), $\geq 4$ (%)	5.5 $\pm$ 2.6 (0-10) 70.9%	5.72 $\pm$ 2.9 (0.3-10) 65.7%	n. s.
BASDAI mean $\pm$ SD (range), BASDAI $\geq 4$ (%)	4.93 $\pm$ 2.2 (0-10) 64.9%	5.64 $\pm$ 2.1 (0.75-8.8) 80%	p=0.08
ASDAS-CRP mean $\pm$ SD (range) ASDAS-CRP $\geq 1.3$	3.47 $\pm$ 1.2 (0.9-6.8) 96.6%	3.37 $\pm$ 1.2 (1.6-5.4) 100%	n. s.
ASDAS-ESR mean $\pm$ SD (range) ASDAS-ESR $\geq 1.3$	3.34 $\pm$ 1.1 (0.6-5.9) 97.3%	3.36 $\pm$ 1.0 (1.6-5.2) 100%	n. s.



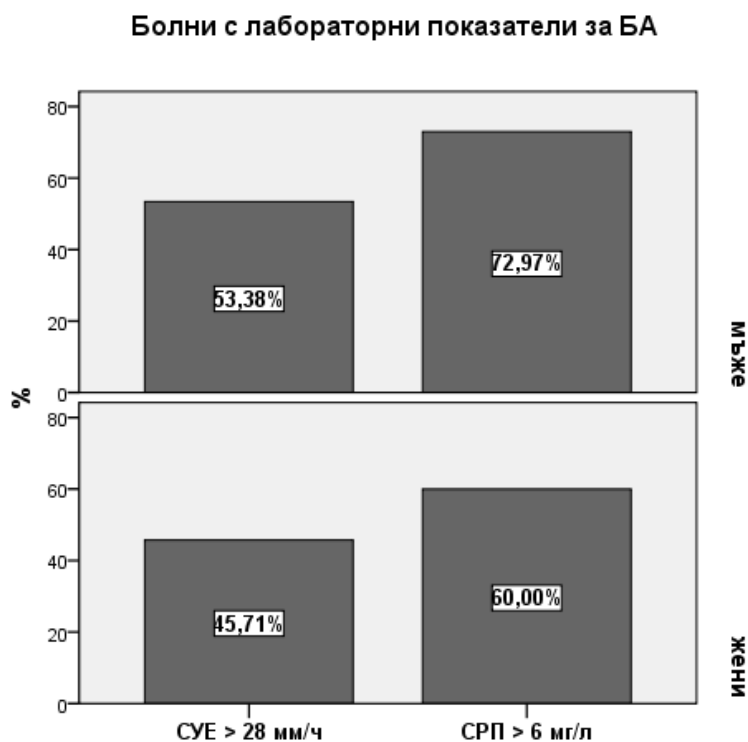
**Фиг. 10** Процент на болните с активност на АС, според различните клинични показатели за болестна активност при двата пола.



**Фиг. 11** Стойности (mean ± SD) на клиничните показатели за болестна активност при двата пола.

#### 4.1.3.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП

Не установихме достоверна разлика в процентното съотношение между мъжете и жените със завишени острофазови реактанти СУЕ и СРП (фиг. 12). Мъжете имаха статистически сигнификантно по-високи средни стойности на СРП, в сравнение с жените, страдащи от АС ( $p < 0.05$ ) (фиг. 13).

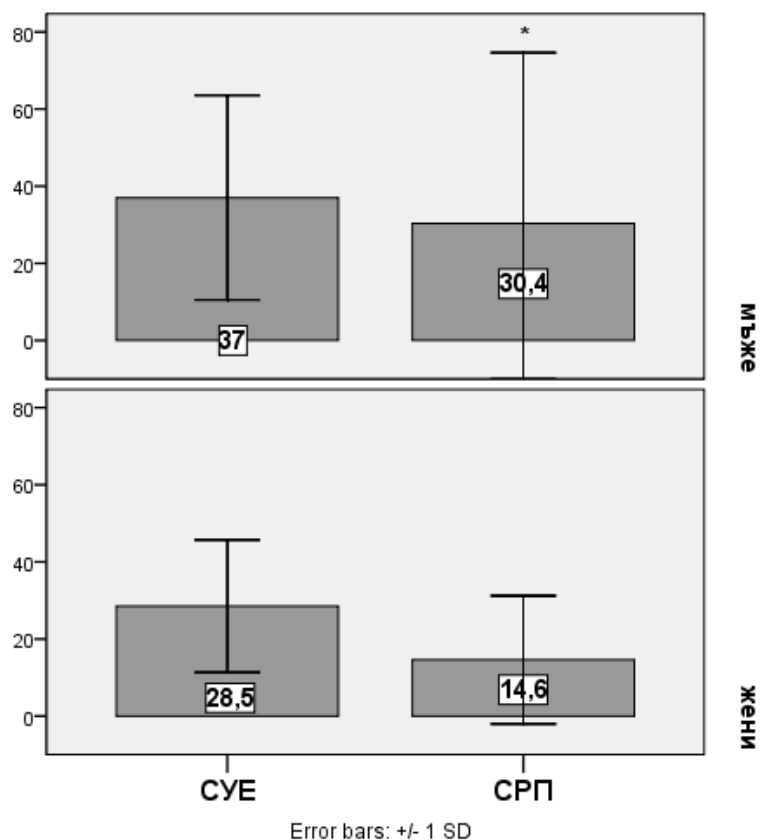


**Фиг. 12** Процентно съотношение на болните с повишени лабораторни показатели за възпалителна активност СУЕ и СРП при двата пола.

#### 4.1.3.3. Корелационни зависимости между клиничните и лабораторните параметри на болестната активност при двата пола.

При мъжете установихме умерена корелация на СУЕ с глобалната оценка на лекаря и пациента за болестната активност и с BASDAI. Най-добра корелационна връзка намерихме за ASDAS, изчислен по двете формули, с двата възпалителни биомаркера (табл. 15).

### Лабораторни показатели за болестна активност



**Фиг. 13** Стойности (mean ± SD) на СУЕ и СРП при двата пола

**Табл. 15** Коефициенти на корелация между биологичните маркери за възпалителна активност и клиничните индекси за оценка на активността на заболяването при мъже (n = 148).

	СУЕ	СРП
СУЕ	1	0.607**
СРП	0.607**	1
Глобална оценка на пациента за болестната активност	0.314**	0.227*
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	0.460**	0.329**
BASDAI	0.302*	0.226*
ASDAS-CRP	0.615**	0.607**
ASDAS-ESR	0.727**	0.500**

n. s. – несигнификантно, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

При жените също най-силна пряка връзка установихме между ASDAS с двата лабораторни възпалителни показателя. Липсваше зависимост между глобалната оценка на лекаря и пациента с тях (табл. 16).

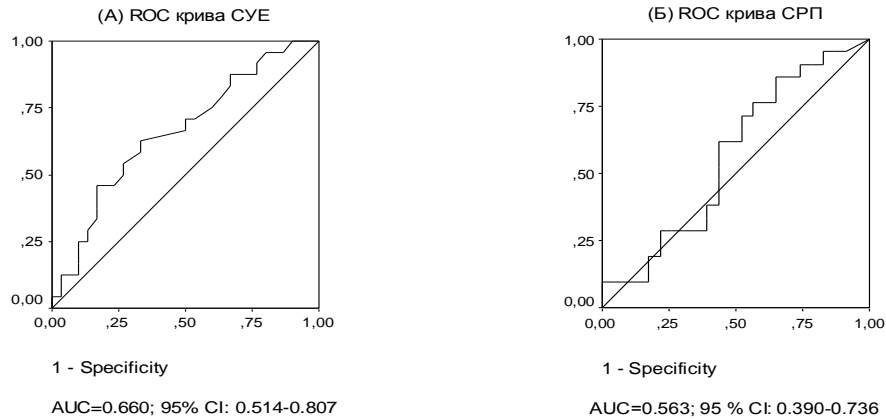
**Табл. 16** Коефициенти на корелация между биологичните маркери за възпалителна активност и клиничните индекси за оценка на активността на заболяването при жени (n = 35).

	СУЕ	СРП
СУЕ	1	0.669**
СРП	0.669**	1
Глобална оценка на пациента за болестната активност	n. s.	n. s.
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	n. s.	n. s.
BASDAI	0.387*	0.410*
ASDAS-CRP	0.629**	0.642**
ASDAS-ESR	0.721**	0.545**

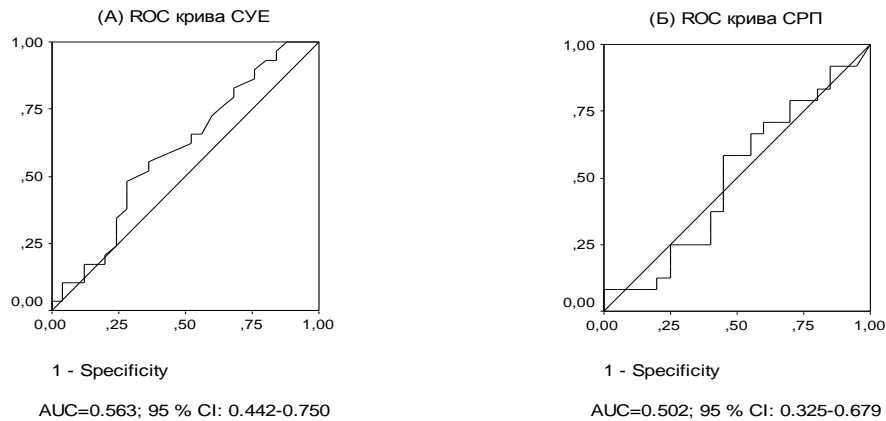
n. s. – несигнификантно, \*\* p<0,05, \*\*\* p<0,01

#### **4.2. Чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност на СУЕ и СРП за измерване на болестната активността на АС, класифицирана според оценката на лекаря, на пациента и чрез BASDAI**

За да определим праговите стойности на СУЕ и СРП за измерването на болестната активност, които дават най-добрата комбинация на резултатите за сензитивност и специфичност, калкулирахме ROC кривите за двата острофазови реактанта спрямо трите клинични показателя (BASDAI, глобална оценка на лекаря и пациента за болестната активност) в кохортата от 183 болни.

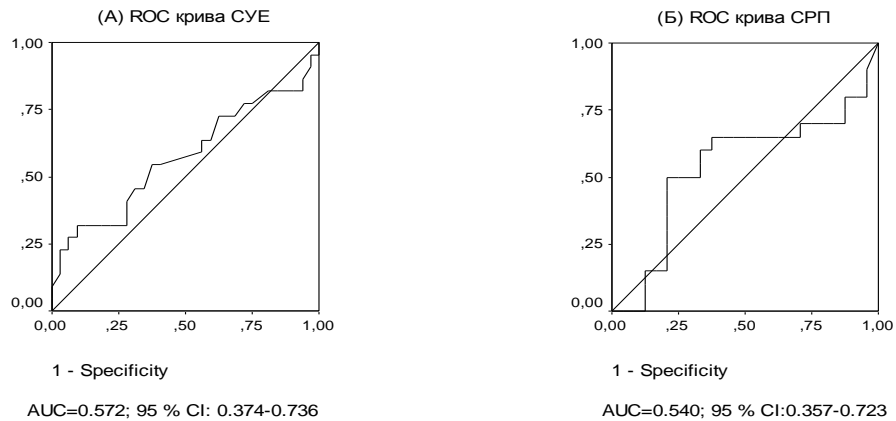


**Фиг. 14** ROC криви (А) СУЕ и (Б) СРП спрямо глобална оценка на лекаря за болестна активност с площ под кривата (AUC) и 95% интервал на доверителност.



**Фиг. 15** ROC криви (А) СУЕ и (Б) СРП спрямо глобална оценка на пациента за болестна активност с площ под кривата (AUC) и 95% интервал на доверителност.

Фиг. 14 и 15 показват ROC кривите на СУЕ и СРП спрямо глобалната оценка на лекаря, респективно пациента за болестната активност. Забелязва се, че площта под ROC кривите на СУЕ е малко по-голяма от тези на СРП. Като цяло ROC кривите на СУЕ и СРП спрямо глобалната оценка на лекаря, респ. пациента са повече или по-малко идентични и не показват очевидни разлики. Най-малка е площта под кривите за СУЕ и СРП спрямо BASDAI (фиг. 16).



**Фиг. 16** ROC криви (А) СУЕ и (Б) СРП спрямо BASDAI с площ под кривата (AUC) и 95% интервал на доверителност.

Според проведените ROC анализи, стойности на СУЕ  $\geq 21$  мм/ч и СРП  $> 6$  мг/л имат между 70% и 80% чувствителност и 34% - 71% специфичност по отношение наличието на активно заболяване, класифицирано като такова на базата на трите клинични индекса за болестна активност: глобална оценка на лекаря, на пациента и BASDAI. Положителната предиктивна стойност (ППС), показваща в случая колко от болните с активност на заболяването, съобразно тези клинични показатели имат повишени стойности на биологичните маркери за възпаление, се движи приблизително еднотипно между 65% и 80% и за двата лабораторни теста. Данните са представени в таблица 17.

**Табл. 17** Резултати за чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност (ППС) на СУЕ и СРП.

Клинични показатели за болестна активност	Величина на СУЕ (мм/ч) и СРП (мг/л)	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	ППС (%)
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	СУЕ $\geq 21$	78	71	69
	СРП $> 6$	80	50	65
Глобална оценка на пациента за болестната активност	СУЕ $\geq 21$	70	41	76
	СРП $> 6$	75	34	74
BASDAI	СУЕ $\geq 21$	76	65	80
	СРП $> 6$	76	37	73

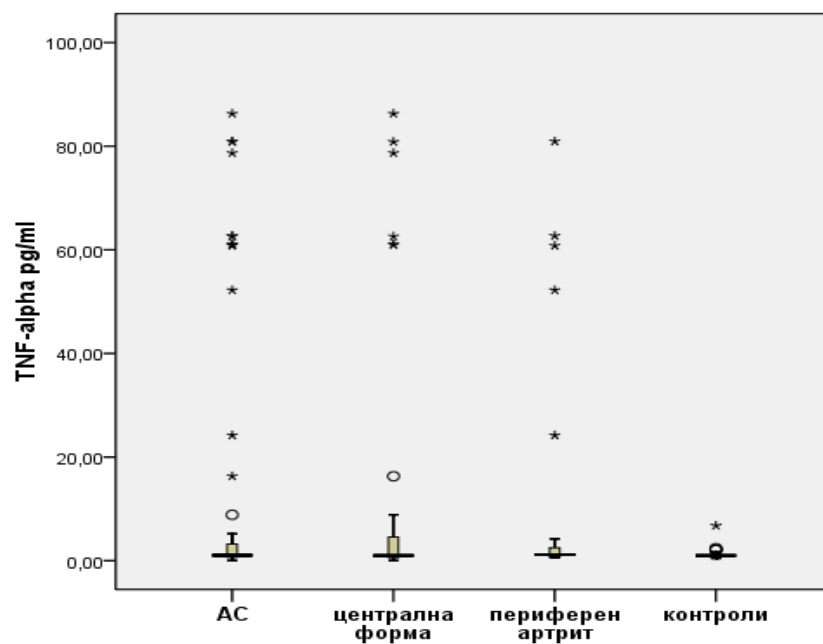
### 4.3. Серумни нива на TNF- $\alpha$ във връзка с болестната активност на АС

Изследвахме едномоментно серумната концентрация на TNF- $\alpha$  при 75 болни от кохортата, включена в крос-секционното проучване и при 37 здрави лица.

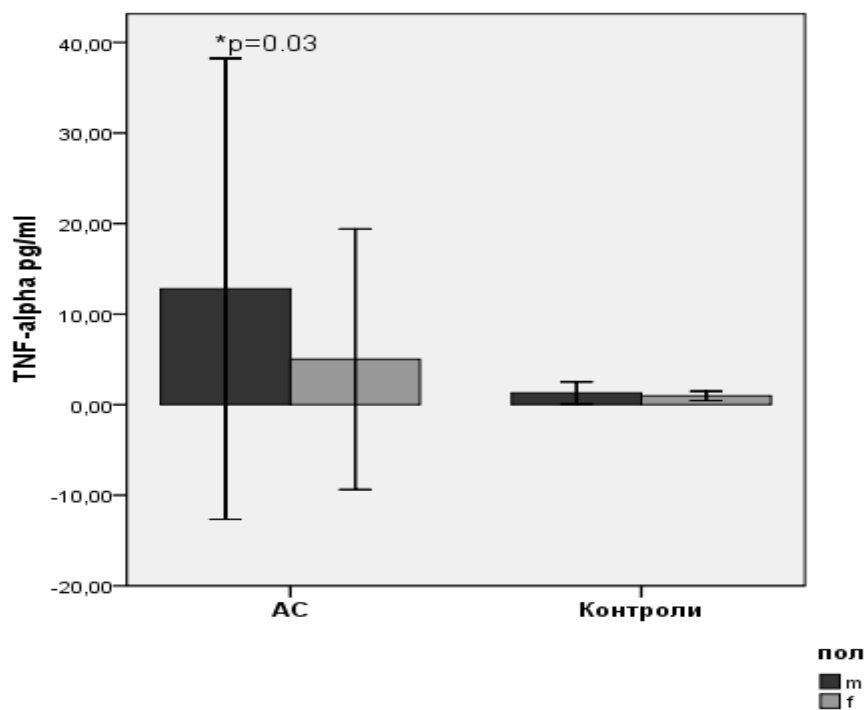
Индивидуалните стойности на TNF- $\alpha$  при изследваните болни и контроли са представени на фиг. 17. Серумната концентрация на TNF- $\alpha$  при болните с АС (mean  $\pm$  SD, 10.9  $\pm$  23.4; range, 0.04 - 86.3 ) не се различаваше статистически значимо от тази на здравите контроли (mean  $\pm$  SD, 1.03  $\pm$  0.47; range, 0.44 - 2.4) (p=0.19; Mann-Whitney U test) (фиг. 17). При 12 болни с АС беше регистрирана висока серумна концентрация на TNF- $\alpha$  – от 16.3 до 86.3 pg/ml, спрямо останалите болни. Вариационният анализ показва наличие на значима дисперсия в стойностите на TNF- $\alpha$  при болните с АС (variance 548.97) спрямо контролната група (variance 0.214, F=29.8; p<0.001). Серумната концентрация на TNF- $\alpha$  при мъжете с АС (n = 57; mean  $\pm$  SD, 12.8  $\pm$  25.4; range, 0.3 - 86.3) беше значимо по-висока в сравнение с жените, страдащи от АС (n = 18; mean  $\pm$  SD, 5.0  $\pm$  14.4; range, 0.04 - 60.8; p=0.03, Mann-Whitney U test). В контролната група серумните нива на TNF- $\alpha$  при здравите мъже (n = 25; mean  $\pm$  SD, 1.3  $\pm$  1.2; range, 0.5 - 6.8) не се различаваха статистически значимо от тези на здравите жени (n = 12; mean  $\pm$  SD, 0.97  $\pm$  0.5; range, 0.4 - 2.4; p=0.3, Mann-Whitney U test) (фиг. 18).

Не намерихме разлика в стойностите на серумните нива на TNF- $\alpha$  между болните с активен периферен артрит (n = 33; mean  $\pm$  SD, 9.7  $\pm$  24.0; range, 0.5 - 80.9) и тези с изолирано ангажиране на гръбнака (n = 42; mean  $\pm$  SD, 11.9  $\pm$  25.2; range, 0.04 - 86.28; p=0.481; Mann-Whitney U test).

Не установихме корелация между TNF- $\alpha$  и параметрите на болестната активност – BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-CUE, глобална оценка на лекаря и пациента за болестната активност, CUE и CRP.



**Фиг. 17** Стойности на TNF-alpha в цялата кохорта от болни с АС, в подгрупите с изолиран аксиален спондилит, с активен периферен артрит и на контролната група здрави лица. Представени са медиана, 25-75 перцентил, стойностите над 75 перцентил.



**Фиг. 18** Стойности на TNF-alpha (mean  $\pm$  SD) при болните с анкилозиращ спондилит (АС) и при контролната група здрави лица, разпределени по пол.

#### 4.4. Клинична оценка на физическата функция при крос-секционното изследване

##### 4.4.1. В цялата кохорта болни

Функционалната увреда, като възприятие на пациентите за това доколко са способни да осъществят дейностите в ежедневиия живот, беше изследвана с BASFI, DFI и HAQ-S. Тези три крос-секционно оценени показатели бяха включени при анализите на всичките 183 болни и резултатите са обобщени в таблица 18.

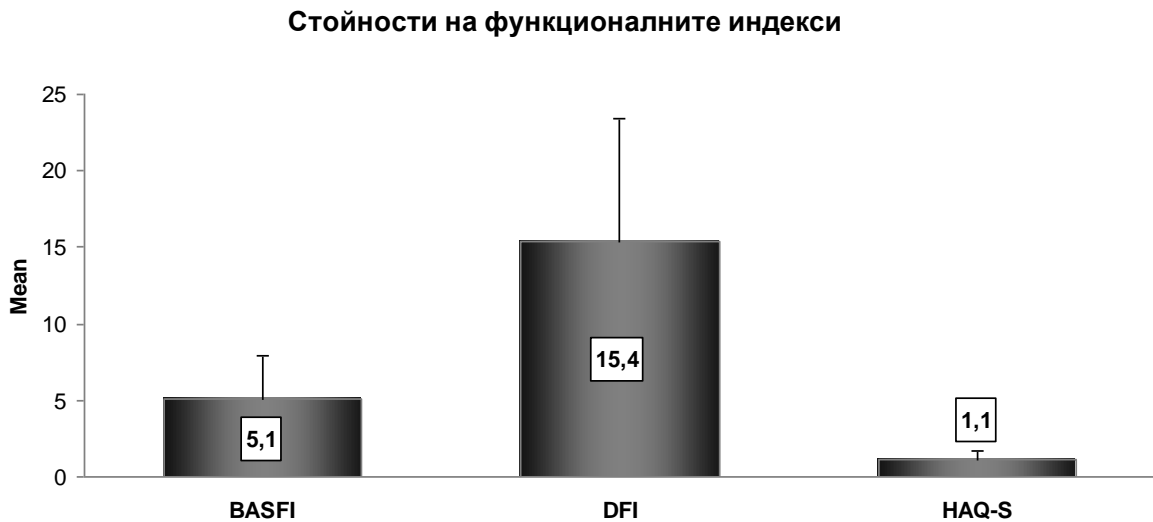
Прилагайки трите въпросника за определяне на физическата функция, установихме голям обхват на скоровете. BASFI варираше от 0.11 до 10 (median 5.14), DFI от 0 до 30 (median 17) и HAQ-S от 0 до 2.63 (median 1.0). Средните стойности на резултатите от трите болесто-специфични въпросника за оценка на физическата функция при изходното изследване са представени на фиг. 19. Всички тези средства за оценка имаха медиана, която показва струпване към средата на скалата.

**Табл. 18** Индекси за оценка на физическата функция в цялата кохорта от болни с АС (N=183)

Функционални индекси	Стойности
BASFI, mean $\pm$ SD (range), BASFI $\geq$ 4 (%)	5.1 $\pm$ 2.8 (0.1-10) N = 117 (70%)
DFI, mean $\pm$ SD (range)	15 $\pm$ 8 (0-30)
HAQ-S, mean $\pm$ SD (range)	1.1 $\pm$ 0.6 (0-2.63)

При приложението на BASFI в нашето проучване, установихме BASFI  $\geq$  4 при 70% от цялата популация изследвани болни. Девет процента (n = 17) от болните не съобщиха за функционални ограничения (BASFI < 1). Функционалният индекс BASFI при изходното изследване на болните (mean  $\pm$  SD) беше 5.09  $\pm$  2.82, вариращ от 0.11 – 10.00. Въпроси 5 („можете ли да станете от пода от легнало по гръб положение без помощ”), 8 („можете ли да погледнете през рамото си без да обръщате тялото си”) и 2 („можете ли да се наведете от кръста напред, за да вземете от пода химикал без помощно средство”) показаха най-влошени резултати (mean  $\pm$  SD съотв. 5.62  $\pm$  3.38; 6.20  $\pm$  3.51 и 5.62  $\pm$  3.38 респективно). Нарушена беше и способността на пациентите да

извършват ежедневните си дейности, оценена с последния 10 въпрос «можете ли да извържвате целодневна дейност където и да е, в дома или на работното място» - (mean  $\pm$  SD) 5.43  $\pm$  3.13.



**Фиг. 19** Стойности на функционалните индекси (mean  $\pm$  SD) в цялата кохорта болни с АС

Тъй като и трите въпросника отразяват субективното мнение на пациентите за функционалните ограничения в ежедневието, потърсихме връзка с друга, изцяло произхождаща от гледната точка на болния оценка – обща оценка на болестната активност. И трите функционални индекса показаха сходна, много добра корелация с този показател (данните не са представени).

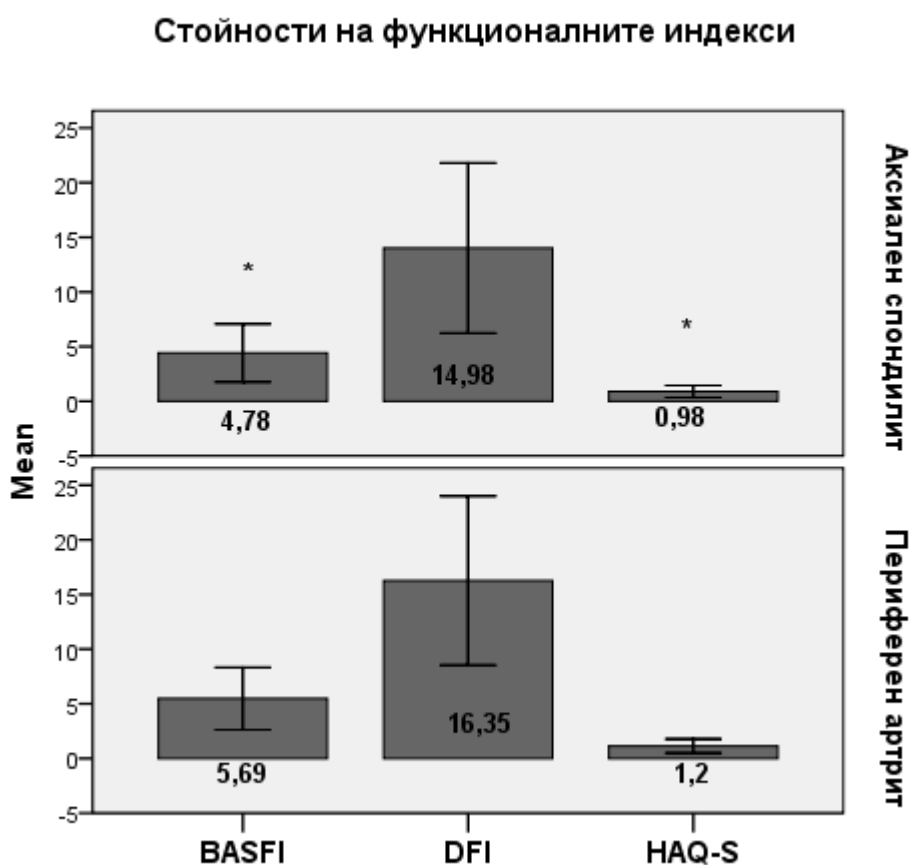
#### **4.4.2. Съобразно наличието или липсата на периферен артрит**

Оцененихме показателите за физическата функция при болните с изолирани гръбначни симптоми (n = 121) и 62-мата болни с активен периферен синовит. Данните са обобщени в таблица 19.

При съпътстващ артрит на една или повече периферни стави установихме достоверно по-влошени резултати за средните стойности на BASFI и HAQ-S. Не намерихме сигнификантна разлика при изследването с DFI, въпреки установените по-високи средни стойности и за този индекс при периферна болестна активност (фиг. 20).

**Табл. 19** Стойности (mean ± SD) на индексите за оценка на физическата функция при болните с изолиран спондилит и тези с наличен периферен артрит.

Функционални индекси	Аксиален спондилит (N = 121)	Периферен артрит (N = 62)	p
BASFI, mean ± SD	4.78 ± 2.76	5.69 ± 2.88	p<0.05
DFI, mean ± SD	14.98 ± 7.97	16.35 ± 7.49	n. s.
HAQ-S, mean ± SD	0.98 ± 0.59	1.20 ± 0.65	p<0.05



**Фиг. 20** Стойности на функционалните индекси (mean ± SD) при групите с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит (периферен артрит)

#### 4.4.3. Индекси за функционална оценка при двата пола

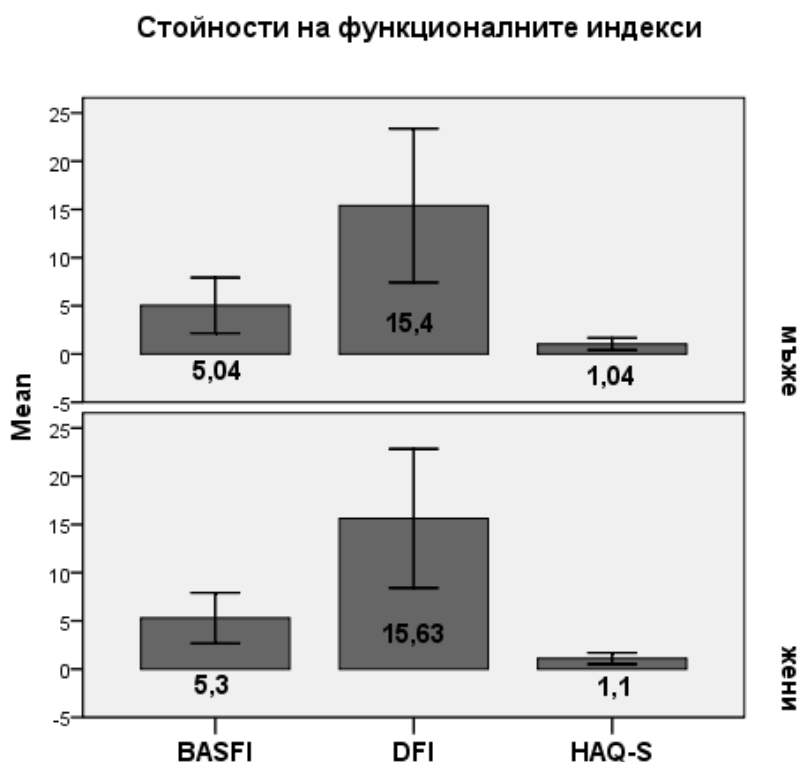
Стойностите (mean  $\pm$  SD) на индексите за оценка на физическата функция при двата пола са представени в таблица 20. Липсваше сигнификантна разлика в средните стойности и на трите показателя за функционална оценка при мъжете и жените, както е онагледено на фигура 21.

**Табл. 20** Стойности (mean  $\pm$  SD) на индексите за оценка на физическата функция при двата пола.

Функционални индекси	Мъже N = 148	Жени N = 35	p
BASFI, mean $\pm$ SD (range)	5.04 $\pm$ 2.88 (0.11 - 10.00)	5.30 $\pm$ 2.62 (0.15 - 9.75)	n. s.
DFI, mean $\pm$ SD (range)	15.40 $\pm$ 7.98 (0 - 30)	15.63 $\pm$ 7.21 (0 - 28)	n. s.
HAQ-S, mean $\pm$ SD (range)	1.04 $\pm$ 0.62 (0.00 - 2.63)	1.10 $\pm$ 0.58 (0.00 - 2.40)	n. s.

#### 4.5. Връзка на физическата функция с болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при АС.

При изследването на връзката между физическата функция с болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската увреда в структурата на гръбнака приложихме ключовите базисни показатели за тяхната оценка, представени в таблица 21.



**Фиг. 21** Стойности (mean ± SD) на индексите за оценка на физическата функция при двата пола.

**Табл. 21** Изходни характеристики на 183 пациенти, включени в анализа

Характеристики	Стойности
BASDAI, mean ± SD (range), BASDAI ≥ 4 ( % )	5.1 ± 2.2 (0.6-9.9) N = 124 (67.8%)
BASFI, mean ± SD (range), BASFI ≥ 4 ( % )	5.1 ± 2.8 (0.1-10) N = 117 (70%)
DFI, mean ± SD (range)	15 ± 8 (0-30)
HAQ-S mean ± SD (range)	1.1 ± 0.6 (0-2.63)
mSASSS (единици), median ± SD (range)	32 ± 23 (0-72)
BASMI (единици), median ± SD (range)	4 ± 3 (0-10)

#### 4.5.1 Корелационен анализ

Очаквано, BASFI и DFI корелират добре (коефициент на корелация на Spearman 0.85). Сходни резултати установихме за връзката между BASFI и HAQ-S (коефициент на корелация на Spearman 0.88,  $p < 0.001$ ), както и между DFI и HAQ-S (коефициент на корелация на Spearman 0.87,  $p < 0.001$ ). Коефициентът на корелация между mSASSS и BASFI беше 0.39, между mSASSS и DFI - 0.37 и 0.34 за mSASSS и HAQ-S, внушаващо умерена корелация ( $p < 0.001$ ). Корелационните коефициенти за връзката между индекса за болестна активност BASDAI с функционалните индекси BASFI, DFI и HAQ-S бяха съответно 0.71, 0.63 и 0.67, показващи значителна към голяма асоциация ( $p < 0.001$ ) (табл. 22).

Анализирахме връзката между гръбначната подвижност, измерена с метрологичния индекс BASMI, с болестната активност, дефинирана чрез BASDAI, функционалния капацитет, изследван с трите функционални индекса (BASFI, DFI и HAQ-S) и структурната увреда, отразена чрез рентгенографската скорова система mSASSS. BASMI, който оценя аксиалния статус (цервикален, торакален и лумбален гръбнак, ТБС и меките тъкани в областта на таза), корелираше умерено с BASDAI (коефициент на корелация на Spearman 0.36,  $p < 0.001$ ), значително с индексите за оценка на физическата функция (съотв. 0.62, 0.60 и 0.58,  $p < 0.001$ ) и най-добре с рентгенографската увреда, измерена с mSASSS (0.76,  $p < 0.001$ ) (табл. 22).

**Табл. 22** Корелационна матрица за приложените показатели на физическата функция, болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака в анализа на 183 болни

	BASFI	DFI	HAQ-S	BASDAI	BASMI	mSASSS
BASFI	1	0.85**	0.88**	0.71**	0.62**	0.39**
DFI	0.85**	1	0.87**	0.63**	0.60**	0.37**
HAQ-S	0.88**	0.87**	1	0.67**	0.58**	0.34**
BASDAI	0.71**	0.63**	0.67**	1	0.36**	0.19*
BASMI	0.62**	0.60**	0.58**	0.36**	1	0.76**
mSASSS	0.39**	0.37**	0.34**	0.19*	0.76**	1

\*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.01$

Намерихме връзка между продължителността на заболяването и mSASSS, която е статистически значима, пряка, силна ( $r=0.628$ ,  $p<0.001$ ).

Интересен е фактът, че корелациите между mSASSS и BASFI, DFI или HAQ-S са повлияни от нивото на BASDAI (комплексен параметър, отразяващ възпалението) (табл. 23). Статистическият анализ показва сигнификантна корелация между mSASSS и трите измервания на функцията в най-ниското подразделение на BASDAI, бележещо липса на клинична активност и при BASDAI > 6-8, която напълно губи своята значимост за най-високата категория на индекса за активност BASDAI > 8-10.

**Табл. 23** Едномерни корелации между mSASSS и BASFI, DFI или HAQ-S за цялата популация и разделено според различните нива на BASDAI

Корелации за mSASSS с:			
	BASFI	DFI	HAQ-S
Всички пациенти (n=183)	0.39**	0.37**	0.34**
Пациенти с BASDAI 0-4 (n=60)	0,31*	0.40**	0.33**
Пациенти с BASDAI > 4-6 (n=53)	0.29*	n.s.	n.s.
Пациенти с BASDAI > 6-8 (n=54)	0,44**	0.37**	0.79*
Пациенти с BASDAI > 8-10 (n=16)	n.s.	n.s.	n.s.

#### **4.5.2. Статистически модели за оценка на връзката между физическата функция с болестната активност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при АС.**

За по-пълното изследване на връзката между рентгенографския скор mSASSS и физическата функция (BASFI, DFI и HAQ-S), под влиянието на болестната активност (BASDAI) и други потенциално въздействащи фактори, като възраст, пол и давност на заболяването приложихме анализ на ковариацията - general linear model (GLM) (за изпитване на модел за най-добра връзка между една зависима и множество независими променливи). В табл. 24 са представени резултатите от този анализ.

**Табл. 24** Многостепенна връзка между BASDAI и mSASSS с BASFI, DFI и HAQ-S поотделно, установена чрез general linear model при 183 пациенти включени в проучването.

Независима променлива	Зависима променлива					
	BASFI		DFI		HAQ-S	
	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>
BASDAI (единици)	0.856 (0.063)	<0.001	2.052 (0.190)	<0.001	0.111 (0.034)	<0.01
mSASSS (единици)	0.019 (0.08)	<0.05	0.275 (0.072)	<0.001	0.014 (0.006)	<0.05
Възраст (години)	0.052 (0.018)	<0.01	0.331 (0.079)	<0.001	0.020 (0.006)	<0.01

GLM регресионните модели показаха, че както BASDAI, така и mSASSS независимо допринасят за обяснението на увредата на физическата функция, изразена чрез BASFI или DFI или HAQ-S, с високо сигнификантни параметри при изчислението. Анализът на силата и значимостта на влиянието за всяка променлива, демонстрира, че болестната активност, дефинирана чрез BASDAI има по-силно статистически значимо влияние върху функционалните нарушения (BASFI, DFI и HAQ-S), в сравнение с рентгенографските промени в структурата на гръбнака (mSASSS). Регресионните коефициенти отразяват независимата връзка между обясняващия показател (т. е. mSASSS) и зависимата променлива (т. е. BASFI): средно, в сравнение с пациент, при който mSASSS е 40 единици, болен с mSASSS 50 единици ще има резултат за BASFI, който е 0.69 по-висок ( $0.069 \cdot 10$ ), независимо от BASDAI и другите изследвани променливи. Полът и продължителността на заболяването нямат измерим и статистически значим ефект върху BASFI, DFI и HAQ-S, но възрастта е сигнификантен фактор ( $p < 0.05$ ) за обяснението на физическата функция, измерена с трите функционални индекса. Ако възрастта на болния се увеличи с 10г., BASFI ще се повиши с 0.052 ( $B=0.052$ , 95% CI,  $0.015 \div 0.088$ ,  $P=0,005$ ), т. е. в сравнение с болен на възраст 50г., пациент на 60г., ще има BASFI, който е с 0.52 по-висок ( $0.052 \cdot 10$ ),

независимо от BASDAI и mSASSS. Всички анализирани взаимни влияния (комбинирани ефекти, които се проявяват различно за всяка група или стойност за една от двете променливи) бяха тествани, определени като несигнификантни и изключени от модела за BASFI. За DFI, освен като едностепенни фактори, възрастта и mSASSS във взаимовръзка бяха изчислени като сигнификантни, докато в модела за HAQ-S, в допълнение към това, намерихме сигнификантност на взаимодействието между възрастта и BASDAI.

#### **4.5.3. Статистически модели за оценка на рисковите факторите, повлияващи физическата функция и рентгенографската структурна увреда**

По отношение на асоциацията на BASFI с възрастта, чрез логистичен регресионен анализ установихме следната зависимост: с увеличаване на възрастта с 1г., риска за повишаването на BASFI нараства с около 5% (OR=1.061, 95% CI, 1.022÷1.102, p=0.002). Тъй като медианата на възрастта за всички изследвани болни е 40г., ги разделихме в 2 групи (на възраст ≤ 40г. и възраст > 40г.). Тогава за групата болни > 40г., относителния риск за по-високи стойности на индекса BASFI, оценен по отношението на шансовете е около 4 пъти по-голям (OR=3.918, 95% CI, 1.680÷9.135, p=0.002).

За избора по статистически критерии на факторите, влияещи върху mSASSS, осъществихме логистичен регресионен анализ с повече от една променлива. Формирахме два модела, включващи специфичните за заболяването фактори и биологичните характеристики. Подбрахме този, който счетохме за по-информативен за заболяването. Намерихме следното окончателно решение: статистически значими променливи за mSASSS са пола (OR=4.610, 95% CI, 1.595÷13.321, p=0.005), възрастта (OR=1.072, 95% CI, 1.023÷1.123, p=0.003) и продължителността на болестта (OR=1.074, 95% CI, 1.016÷1.136, p=0.001). От множеството променливи, включени първоначално в модела, бяха изключени като несигнификантни и трите функционални индекса (BASFI, DFI, HAQ-S) и се доказва, че върху структурните промени, измерени с mSASSS важна роля играят биологичните фактори пол и възраст, както и продължителността на заболяването.

#### **4.5.4. Математически модели за изчисляване на BASFI, HAQ-S и категорията на DFI при АС.**

Следващата стъпка от нашия анализ беше да определим основните фактори, влияещи върху физическата функция, измерена с всеки един от индексите BASFI, DFI и HAQ-S чрез регресионни анализи, като разширихме потенциалното множество от фактори, които счетохме за важни и включихме: болестната активност (BASDAI), рентгенографската структурна увреда на гръбнака (mSASSS), гръбначната подвижност (BASMI), пол, възраст, продължителност на болестта, СУЕ и СРП.

От корелационната матрица (табл. 15) се вижда, че най-силна корелация на BASFI има с BASDAI ( $r=0.71$ ) и с BASMI ( $r=0.62$ ). Това е основание да се предположи, че в множествения линеен регресионен анализ, в който зависи променлива е BASFI, ще участват поне тези два фактора. Формирахме два статистически модела. Първият включва само променливата BASDAI:

$$\mathbf{BASFI = 0.469 + 0.912 * BASDAI}$$

Вторият включва двете променливи BASDAI и BASMI и има следния вид:

$$\mathbf{BASFI = -0.237 + 0.722 * BASDAI + 0.381 * BASMI}$$

Ако се включи едната променлива BASDAI ще бъдат обяснени 52% от дисперсията на зависимата променлива BASFI, а ако се включат и двете (BASDAI и BASMI) ще бъдат обяснени 66% от дисперсията ѝ.

Чрез тези математически модели може да се изчисли очакваната стойност на BASFI, когато се знаят стойностите на BASDAI и BASMI, т. е. те могат да се използват за прогнозиране.

Независимата променлива HAQ-S има най-силна връзка със същите независими променливи, с BASDAI ( $r=0.67$ ) и с BASMI ( $r=0.58$ ). Множествения линеен регресионен анализ показва, че може да се изчисли очакваната стойност на HAQ-S и модела да се използва за прогнозиране както следва:

$$\mathbf{HAQ-S = -0.042 + 0.151 * BASDAI + 0.076 * BASMI}$$

Ако се включи едната променлива BASDAI ще бъдат обяснени 47% от дисперсията на зависимата променлива BASFI, а ако се включат и двете (BASDAI и BASMI) ще бъдат обяснени 59% от дисперсията ѝ.

За изследването на зависимостта между DFI с потенциалното множество от независими фактори приложихме логистичен регресионен анализ и при стъпковата процедура формирахме няколко модела. Първият от тях съдържа само един фактор – метрологичния индекс BASMI.

$$Z = -1.858 + 0.383 * \text{BASMI}$$

Когато за определено лице, заболяло от АС се замести стойността на BASMI в уравнението, от него се намира вероятността то да бъде отнесено към една от двете групи на зависимата променлива DFI - да попадне в категорията „случай”, т. е. да има стойности на DFI 18+ или „контрола” ( $DFI \leq 17$ ). Може да се очаква, че то ще бъде класифицирано правилно средно в 69.9% от случаите (в група „контрола” – 69.4%, а в група „случай” – 70.6%).

Изчислението на отношението на шансовете показва, че увеличението на метрологичния индекс BASMI с една единица води до нарастване на относителния риск болния да попадне в по-високата категория на DFI с 1.466 ( $OR=1.466$ ,  $CI=95\%$ ,  $1.295 \div 1.661$ ,  $p=0.0001$ ).

В останалите три логистични регресионни модели стъпково е анализирано съвместното действие на два или повече фактори. Уравненията, формирани от тях са следните:

$$Z = +3.159 - 1.944 * \text{mSASSS\_gr} + 0.625 * \text{BASMI}$$

В уравнението **mSASSS\_gr** участва с кодове 1 ( $\text{mSASSS} > 36$ ) и 0 ( $\text{mSASSS} \leq 36$ ).

Когато се появи нов болен с АС, за него може да се изчисли вероятността да попадне в по-ниската или по-високата категория на DFI, като се знаят стойностите на двата фактора (**mSASSS-gr** и **BASMI**). Може да се очаква, че той ще бъде класифициран правилно средно в 73.8% от случаите (в група на  $DFI \leq 17$  – 76.5%, а в група на  $DFI 18+$  - 70.6%).

$$Z = -2.821 + 1.124 * \text{BASDAI\_gr} - 2.005 * \text{mSASSS\_gr} + 0.608 * \text{BASMI}$$

Качествените фактори имат кодове 0 и 1.

Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 79.8% от случаите (в група на  $DFI \leq 17$  – 84.7%, а в група на  $DFI 18+$  – 74.1%).

Когато пациента е с активно заболяване, дефинирано като  $BASDAI \geq 4$ , относителния риск той да попадне в по-високата категория на  $DFI$  се увеличава приблизително трикратно ( $OR=3.077$ ,  $CI=95\%$ ,  $1.394 \div 6.792$ ,  $p=0.005$ ).

$$Z = -3.531 + 1.054 * BASDAI\_gr - 2.268 * mSASSS\_gr + 0.961 \text{ СРП позитивни} + 0.651 * BASMI$$

Качествените фактори имат кодове 0 и 1.

Може да се очаква, че чрез този модел даден болен ще бъде класифициран правилно средно в 76.5% от случаите (в група на  $DFI \leq 17$  – 77.6%, а в група на  $DFI 18+$  – 75.3%).

#### **4.6. Полови различия в клиничните характеристики, рентгенографския скор и функционалните резултати при АС**

Сравнихме обстойно клиничните характеристики, рентгенографския скор и функционалните резултати между мъжете и жените в крос-секционното проучване на 183 болни с различна давност на заболяването (табл. 25).

Не намерихме разлика в половото разпределение по отношение на възраст, продължителност на болестта, HLA-B27 позитивност, наличие на периферен артрит. Последният беше изявен еднотипно при двата пола – при 34% от мъжете и 31% от жените. Функционалните ограничения, измерени с BASFI и другите два индекса за функционална оценка не се различаваха статистически между мъжете и жените при унивариационния анализ. Средните им стойности бяха близки при двата пола и не показаха значима разлика ( $p>0.05$ ). Не намерихме сигнификантна разлика в гръбначната подвижност между мъжете и жените при сравнение на средните стойности на индекса BASMI ( $p>0.05$ ) (табл. 25).

**Табл. 25** Сравнение на клиничните характеристики и медикаментозната терапия между мъжете и жените с АС

Показатели	Мъже (n=148)	Жени (n=35)	Стойност на p
Възраст, години	40.33 (11.84)	39.20 (10.35)	0.604
Средна (SD) възраст при дебюта на заболяването	26.27 (8.07)	27.46 (7.27)	0.427
Средна (SD) продължителност на АС, години	14.05 (9.93)	11.76 (8.10)	0.205
HLA-B27 позитивни (%)	91.2%	91.4%	0.968
Периферен артрит (%)	34%	31%	0.733
BASFI	5.04 (2.88)	5.30 (2.62)	0.627
DFI	15.40 (7.98)	15.26 (6.99)	0.928
HAQ-S	1.04 (0.62)	1.10 (0.58)	0.596
BASMI	4.55 (3.08)	3.69 (2.68)	0.143
mSASSS	35 (24)	24 (18)	p<0.001
Лечение само с НСПВС	48%	54,3%	p<0.001
Лечение с БМАРЛ (Sulphasalazine или Methotrexate)	43.9%	40%	p<0.001
Лечение с anti-TNF агент (Humira или Enbrel)	8.1%	5.7%	p<0.01

По отношение на терапията по-голям процент от жените се лекуваха с НСПВС ( $\chi^2=26.79$ ,  $df=1$ ,  $p<0.001$ ), докато сред лекуваните с БМАРЛ или anti-TNF агент преобладаваше дялът на мъжете ( $\chi^2=32.92$ ,  $df=1$ ,  $p<0.001$ ;  $\chi^2=7.143$ ,  $df=1$ ,  $p<0.01$  респ.), като стойностите достигнаха статистическа значимост (табл. 25).

В раздел 4.1.3.1 подчертахме наличието на тенденция жените да имат по-високи средни стойности на BASDAI, както и процентно да преобладават пациентите от женски пол с болестна активност, определена с този индекс, спрямо мъжете. Установихме разлика в серумното ниво на СРП, което беше сигнификантно по-високо при мъжете, боледуващи от АС (раздел 4.1.3.2). Намерихме полова разлика и в

серумната концентрация на TNF- $\alpha$ , която беше значимо по-висока при мъжете, в сравнение с жените страдащи от заболяването (раздел 4.3).

За да анализираме рентгенографските данни според тежестта на структурните промени, разделихме mSASSS в две категории - 0 - 36 и 37 - 72. mSASSS > 36 имаха 44.8% от мъжете и 17.1% от жените. Мъжете имаха сигнификантно по-високи средни стойности на този рентгенографски скор (mean  $\pm$  SD, 35  $\pm$  24), в сравнение с жените (mean  $\pm$  SD, 24  $\pm$  18) (p<0.001). Калкулирахме отношението на шансовете (Odds ratios; ORs) за установяване на асоциация на пола с категорията на mSASSS. Намерихме, че принадлежността към мъжкия пол увеличава относителния риск около 4 пъти за по-висока категория на mSASSS, спрямо жените, OR=3.927 (95% CI 1.537 до 10.033, p=0.004).

Изследването на корелационната зависимост между mSASSS и BASFI, DFI HAQ-S с теста на Spearman показва наличие на такава и при двата пола. Корелационните коефициенти са представени в табл. 26.

**Табл. 26** Корелации между mSASSS и BASFI, DFI HAQ-S при мъжете и жените (коефициенти на корелация на Spearman)

Функционални индекси	mSASSS	
	мъже	жени
BASFI	0.394**	0.473**
DFI	0.368**	0.458**
HAQ-S	0.360**	0.362*

Сравнението на функционалните ограничения чрез BASFI/DFI/HAQ-S между половете при подразделянето на mSASSS на три категории (0 - 24, 25 - 48 и 49 - 72) показва следните резултати:

За най-ниската степен на mSASSS (0 - 24), не се обективизираха значими разлики между мъжете и жените по отношение на трите функционални индекса с проведените едномерни анализи (ANOVA и Mann-Whitney тест) (табл. 27). Този резултат бе потвърден с ординалният логистичен регресионен модел (табл. 28).

При mSASSS (25 - 48) установихме статистически сигнификантни разлики между мъжете и жените по отношение на физическата функция, измерена с BASFI и

HAQ-S и тенденция за такава при оценката с DFI ( $p=0.08$ ) при едномерните анализи (табл. 27). Ординалният регресионен модел показва, че мъжете имат по-висок шанс за асоциация с ниските групи на BASFI OR= -1.412 (95% CI -2.754 до -0.070,  $p=0.039$ ) и HAQ-S OR= -1.777 (95% CI -3.341 до -0.212,  $p=0.026$ ). За DFI не се установи значима връзка ( $p>0.05$ ) (табл. 28).

За най-високата категория на mSASSS (49 - 72), също липсваха значими полови различия във функционалните характеристики между мъжете и жените ( $p>0.05$ ) при двата вида анализи (табл. 27 и 28).

**Табл. 27** Сравнение на средните стойности на BASFI, DFI и HAQ-S при мъжете и жените. Резултати от едномерните анализи.

	mSASSS (0-24)	mSASSS (25-48)	mSASSS (49-78)
BASFI	n. s.	0.03*	n. s.
DFI	n. s.	0.08	n. s.
HAQ-S	n. s.	0.008**	n. s.

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$

**Табл. 28** Сравнение на функционалните индекси BASFI, DFI и HAQ-S спрямо степента на рентгенографската структурна увреда на гръбнака (mSASSS) при мъжете и жените. Резултати от рангова логистична регресия.

Зависима променлива	Независима променлива					
	mSASSS (0-24)		mSASSS (25-48)		mSASSS (49-72)	
	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>	Изчислен параметър (SE)	<i>P</i>
BASFI (рангове)	-0.065 (0.447)	>0.05	-1.412 (0.684)	<0.05	-0.117 (1.075)	>0.05
DFI (рангове)	0.194 (0.469)	>0.05	-0.588 (0.701)	>0.05	0.290 (1.077)	>0.05
HAQ-S (рангове)	-0.242 (0.453)	>0.05	-1.776 (0.798)	<0.05	0.551 (1.075)	>0.05

При анализиране на физическата функция при двата пола с BASFI и DFI, според наличието или липса на болестна активност, дефинирана с BASDAI установихме, че не се проявяват значими разлики във функционалните нарушения (ANOVA, Mann-Whitney U тест,  $p > 0.05$ ) (данните не са представени).

#### **4.7. Оценка на промяната в болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на отговора към терапията чрез критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия при проспективното проучване.**

##### **4.7.1. При всички проследени болни, лекувани с различни фармакологични средства**

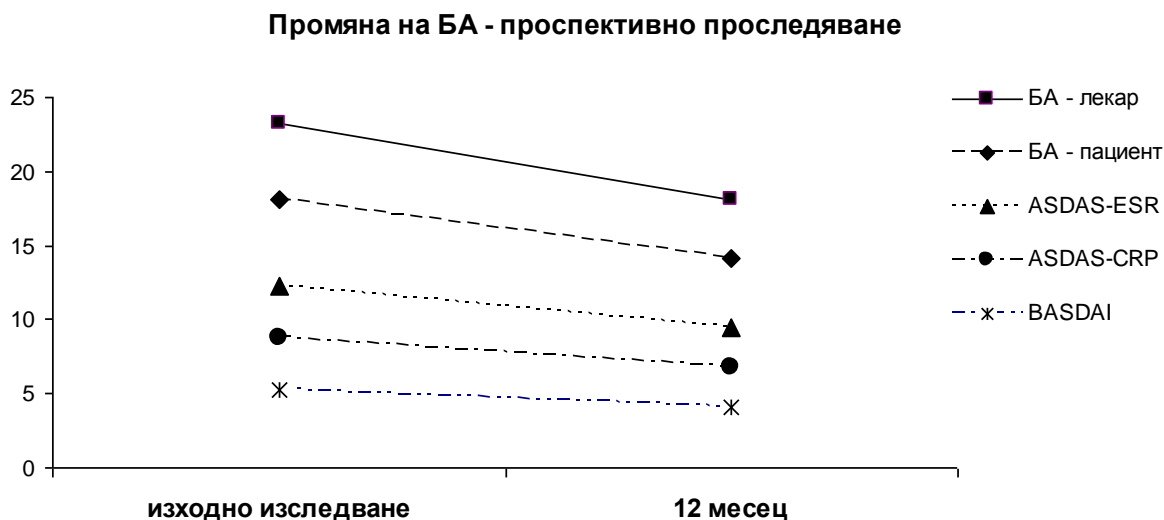
В лонгитудиналните анализи бяха включени всички пациенти с поне една проследяваща визита на 12 месец ( $n = 66$ ). От проследените 66 болни (54 мъже и 12 жени), 25 бяха лекувани с различни медикаменти от групата на НСПВС, 14 пациенти приемаха БМАРЛ (sulfasalazine и methotrexate) и при 27 беше приложена терапия с TNF блокиращ агент (adalimumab и etanercept). Данните са обобщени в таблица 29.

Намерихме статистически сигнификантно понижение на всички оценени клинични и лабораторни показатели за болестната активност на 12 месец за цялата група болни, лекувани с трите групи фармакологични средства: BASDAI (Т-тест mean  $\pm$  SD  $1.17 \pm 2.42$ ;  $p < 0.01$ ), ASDAS-CRP (Т-тест mean  $\pm$  SD  $0.87 \pm 1.26$ ;  $p < 0.001$ ), ASDAS-ESR (Т-тест mean  $\pm$  SD  $0.71 \pm 1.19$ ;  $p < 0.001$ ), глобална оценка на пациента за болестната активност (Т-тест mean  $\pm$  SD  $1.21 \pm 2.34$ ;  $p < 0.001$ ), глобална оценка на лекаря за болестната активност (Т-тест mean  $\pm$  SD  $1.10 \pm 2.05$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 22), СУЕ (Тест на Wilcoxon mean  $\pm$  SD  $36 \pm 27$ ;  $p < 0.001$ ) и СРП (Тест на Wilcoxon mean  $\pm$  SD  $32.16 \pm 5.65$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 23).

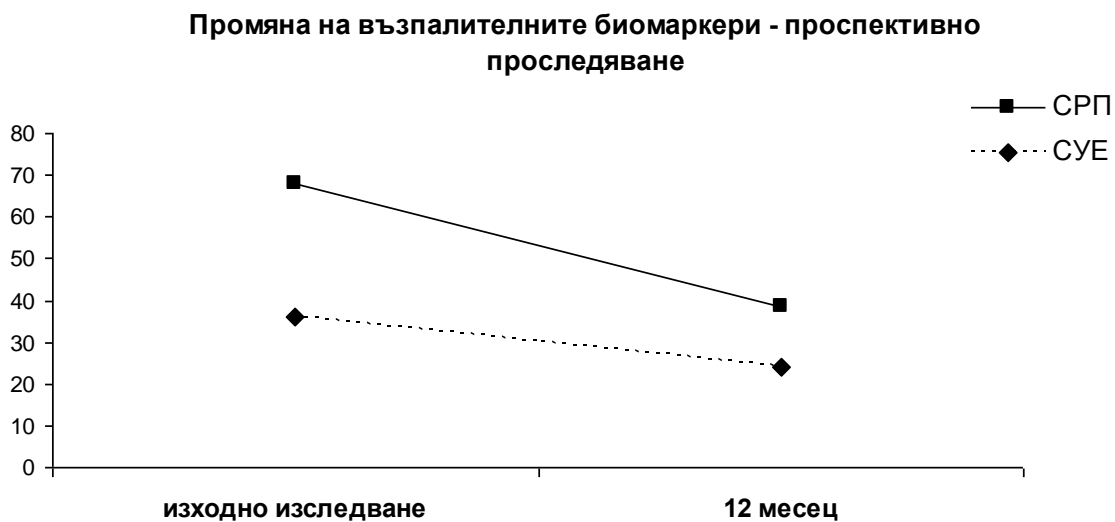
Въпреки, че средните стойности на трите функционални индекса BASFI, DFI и HAQ-S, както и на метрологичния индекс за гръбначната подвижност BASMI отбелязаха понижение, подобрението в тях не достигна статистическа значимост (табл. 29, фиг. 24).

**Табл. 29** Сравнение на средните стойности на показателите за болестната активност, функционалния капацитет и гръбначната подвижност при изходното изследване и на 12 месец при изследваната група от 66 болни

Показатели	Mean ± SD	p
<b>BASDAI (изходно изследване)</b>	5.24 ± 2.23	p<0.01
<b>BASDAI (12 месец)</b>	4.06 ± 2.58	
<b>ASDAS-CRP (изходно изследване)</b>	3.58 ± 1.20	p<0.001
<b>ASDAS-CRP (12 месец)</b>	2.71 ± 1.38	
<b>ASDAS-ESR (изходно изследване)</b>	3.40 ± 1.16	p<0.001
<b>ASDAS-ESR (12 месец)</b>	2.69 ± 1.34	
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (изходно изследване)</b>	5.87 ± 2.62	p<0.001
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (12 месец)</b>	4.66 ± 2.70	
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (изходно изследване)</b>	5.14 ± 2.33	p<0.001
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (12 месец)</b>	4.04 ± 2.48	
<b>CUE (изходно изследване)</b>	36 ± 27	p<0.001
<b>CUE (12 месец)</b>	24 ± 22	
<b>CRP (изходно изследване)</b>	32.16 ± 5.65	p<0.001
<b>CRP (12 месец)</b>	14.72 ± 20.82	
<b>BASFI (изходно изследване)</b>	5.07 ± 2.75	p=0.139
<b>BASFI (12 месец)</b>	4.71 ± 2.87	
<b>DFI (изходно изследване)</b>	15.83 ± 7.30	p=0.249
<b>DFI (12 месец)</b>	14.94 ± 7.96	
<b>HAQ-S (изходно изследване)</b>	1.09 ± 0.63	p=0.738
<b>HAQ-S (12 месец)</b>	1.06 ± 0.64	
<b>BASMI (изходно изследване)</b>	4.53 ± 3.10	p=0.863
<b>BASMI (12 месец)</b>	4.42 ± 3.28	

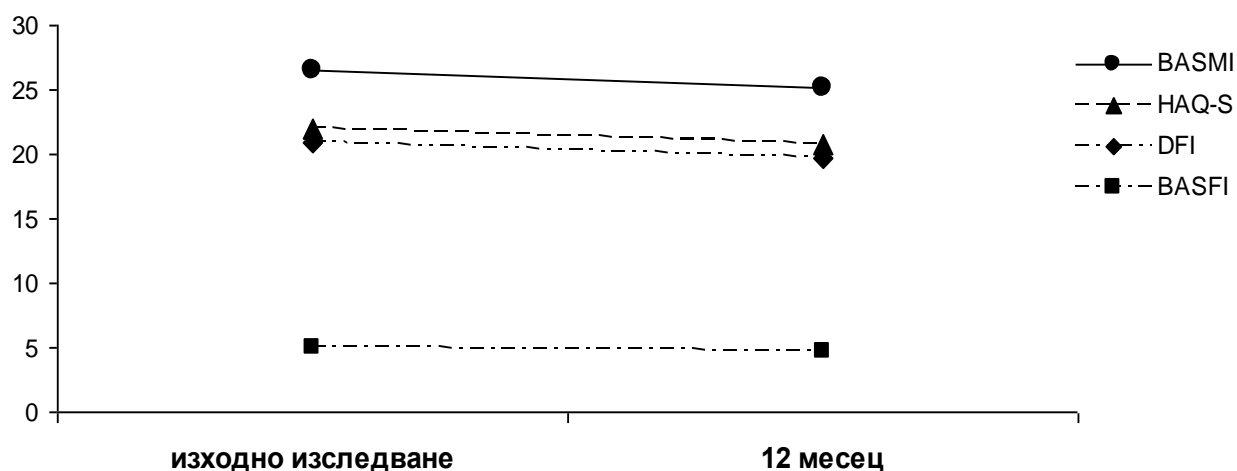


**Фиг. 22** Промяна в клиничните показатели за болестната активност на 12 месец спрямо базалното изследване за цялата група от 66 болни, лекувани с трите групи фармакологични средства



**Фиг. 23** Промяна на възпалителните биомаркери за болестна активност на 12 месец спрямо базалното изследване за цялата група от 66 болни, лекувани с трите групи фармакологични средства

### Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност проспективно проследяване



**Фиг. 24** Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12 месец спрямо базалното изследване за цялата група от 66 болни, лекувани с трите групи фармакологични средства

#### 4.7.2. При групата от болни, лекувани с НСПВС

25 болни (37.9%), от проследените при базалното изследване и на 12 месец общо 66 пациенти, бяха лекувани с медикаменти от първа линия – НСПВС. Данните са представени в таблица 30.

Отчетохме статистически сигнификантно понижение на серумното ниво на СРП на 12 месец от лечението с НСПВС ( $p < 0.05$ ). Не намерихме демонстративно подобрене по отношение на ASDAS-CRP ( $\text{mean} \pm \text{SD } 0.09 \pm 0.51$ ;  $p > 0.05$ ), ASDAS-ESR ( $\text{mean} \pm \text{SD } 0.07 \pm 0.54$ ;  $p > 0.05$ ) и CUE ( $p > 0.05$ ), въпреки наблюдаваното лекостепенно понижение на средните им стойности на проследяващата визита. BASDAI отбеляза незначително завишаване като средна стойност ( $\text{mean} \pm \text{SD } -0.14 \pm 1.31$ ;  $p > 0.05$ ). Сходна тенденция установихме и относно глобалната оценка на пациента за болестната активност ( $\text{mean} \pm \text{SD } -0.02 \pm 0.23$ ;  $p > 0.05$ ) и глобалната оценка на лекаря за болестната активност ( $\text{mean} \pm \text{SD } -0.02 \pm 1.19$ ;  $p > 0.05$ ) (фиг. 25 и 26).

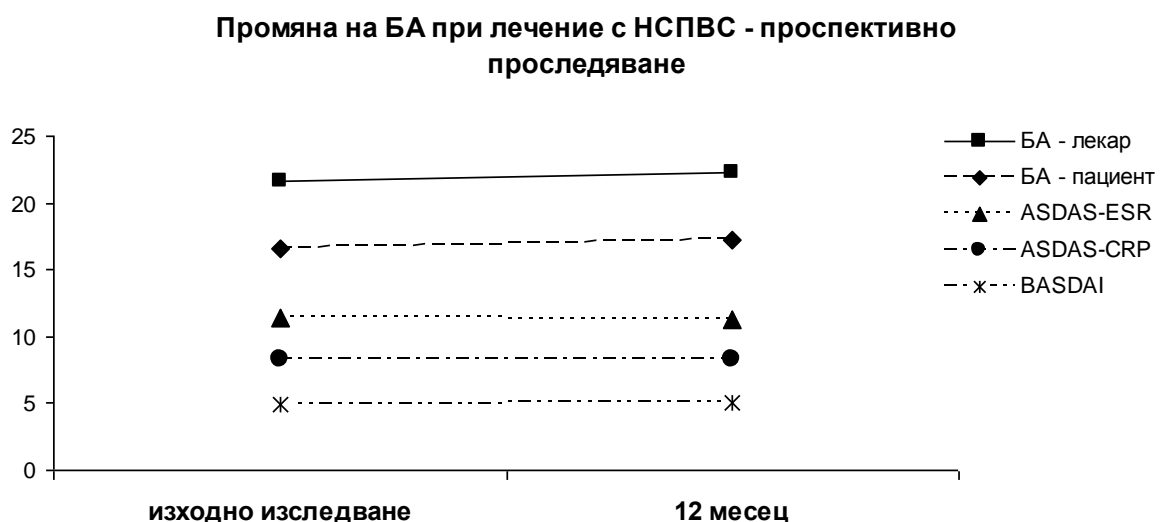
**Табл. 30** Сравнение на средните стойности на показателите за болестната активност, функционалния капацитет и гръбначната подвижност при изходното изследване и на 12 месец при 25 болни, лекувани с НСПВС

Показатели	Mean $\pm$ SD	p
<b>BASDAI (изходно изследване)</b>	4.96 $\pm$ 2.29	n. s.
<b>BASDAI (12 месец)</b>	5.10 $\pm$ 2.14	
<b>ASDAS-CRP (изходно изследване)</b>	3.30 $\pm$ 1.19	n. s.
<b>ASDAS-CRP (12 месец)</b>	3.20 $\pm$ 1.12	
<b>ASDAS-ESR (изходно изследване)</b>	3.08 $\pm$ 1.15	n. s.
<b>ASDAS-ESR (12 месец)</b>	3.01 $\pm$ 1.04	
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (изходно изследване)</b>	5.19 $\pm$ 2.65	n. s.
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (12 месец)</b>	5.93 $\pm$ 2.09	
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (изходно изследване)</b>	5.08 $\pm$ 2.42	n. s.
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (12 месец)</b>	5.10 $\pm$ 1.95	
<b>СУЕ (изходно изследване)</b>	25 $\pm$ 23	n. s.
<b>СУЕ (12 месец)</b>	22 $\pm$ 18	
<b>СРП (изходно изследване)</b>	24.73 $\pm$ 6.09	p<0.05
<b>СРП (12 месец)</b>	15.47 $\pm$ 22.87	
<b>BASFI (изходно изследване)</b>	5.44 $\pm$ 2.77	p=0.063
<b>BASFI (12 месец)</b>	6.12 $\pm$ 2.28	
<b>DFI (изходно изследване)</b>	16.20 $\pm$ 7.12	p<0.05
<b>DFI (12 месец)</b>	17.96 $\pm$ 6.42	
<b>HAQ-S (изходно изследване)</b>	1.15 $\pm$ 0.66	n. s.
<b>HAQ-S (12 месец)</b>	1.26 $\pm$ 0.56	
<b>BASMI (изходно изследване)</b>	5.24 $\pm$ 2.76	n. s.
<b>BASMI (12 месец)</b>	5.44 $\pm$ 2.99	

T - тестът за почифтно - свързаните извадки в двата времеви интервала (при изходното изследване и на 12 месец) показва статистически значимо повишаване на DFI (mean  $\pm$  SD  $-1.76 \pm 3.78$ ;  $p < 0.05$ ), както и тенденция за по-високи стойности на индекса BASFI (mean  $\pm$  SD  $-0.67 \pm 1.73$ ;  $p = 0.063$ ) при лечение с НСПВС. Наблюдавахме също повишение на HAQ-S (mean  $\pm$  SD  $-0.12 \pm 0.35$ ;  $p > 0.05$ ) и влошаване на гръбначната подвижност, измерена с BASMI (mean  $\pm$  SD  $-0.20 \pm 1.0$ ;  $p > 0.05$ ), без демонстративна промяна в тези изследвани показатели (табл. 30, фиг. 27).

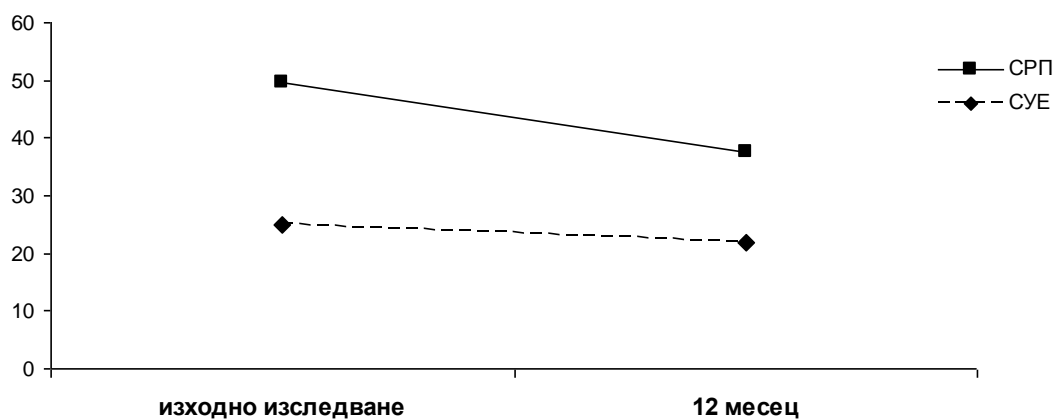
Оценката на отговора към терапията чрез критериите за подобрене на ASAS показва, че в групата на лечение с НСПВС, ASAS20 е постигнал само 1 болен (4%), ASAS 5/6 – 2 болни (8%). Нито един от болните с АС, лекувани с НСПВС не достигна подобрене, дефинирано с ASAS40 и критериите за частична ремисия на ASAS (фиг. 34).

При изследване на подобрието чрез промяната в ASDAS в групата на лечение с НСПВС, установихме наличие на промяна само в ASDAS-ESR  $\Delta \geq 1.1$ , бележеща клинично значимо подобрене, само при 1 болен (4%). Голямо подобрене не регистрирахме при нито един от случаите и с двете формули на ASDAS. Чрез ASDAS-CRP не установихме и промяна  $\Delta \geq 1.1$  (фиг. 35 и 36).



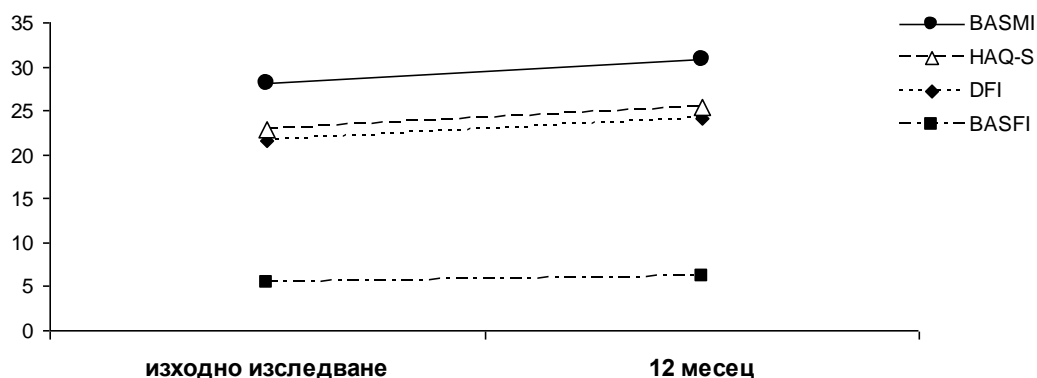
**Фиг. 25** Промяна в клиничните показатели за болестната активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 25 болни, лекувани с НСПВС

### Промяна във възпалителните биомаркери - лечение с НСПВС



**Фиг. 26** Промяна във възпалителните биомаркери за болестна активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 25 болни, лекувани с НСПВС

### Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност лечение с НСПВС



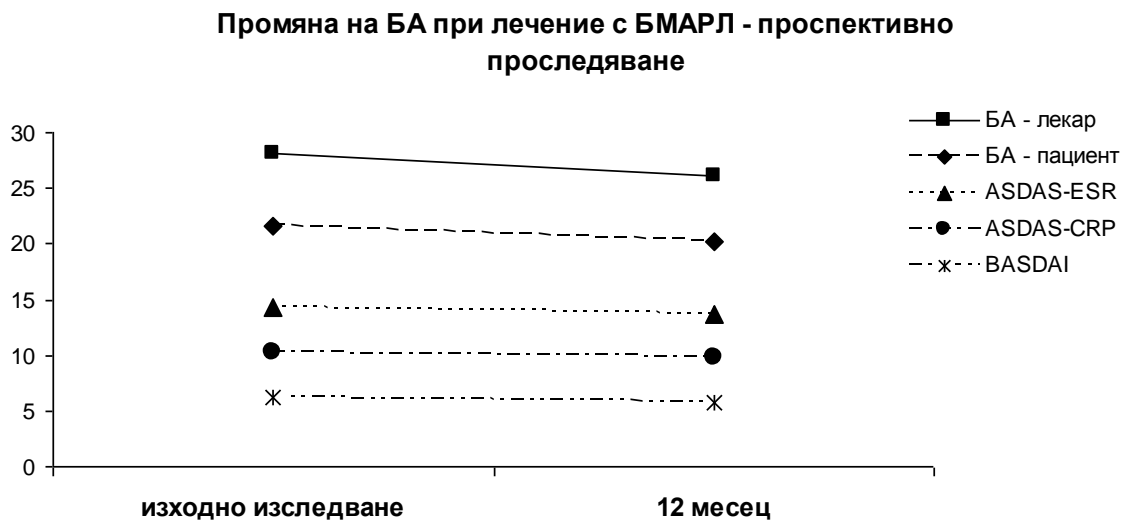
**Фиг. 27** Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 25 болни, лекувани с НСПВС

#### 4.7.3. При групата от болни, лекувани с БМАРЛ

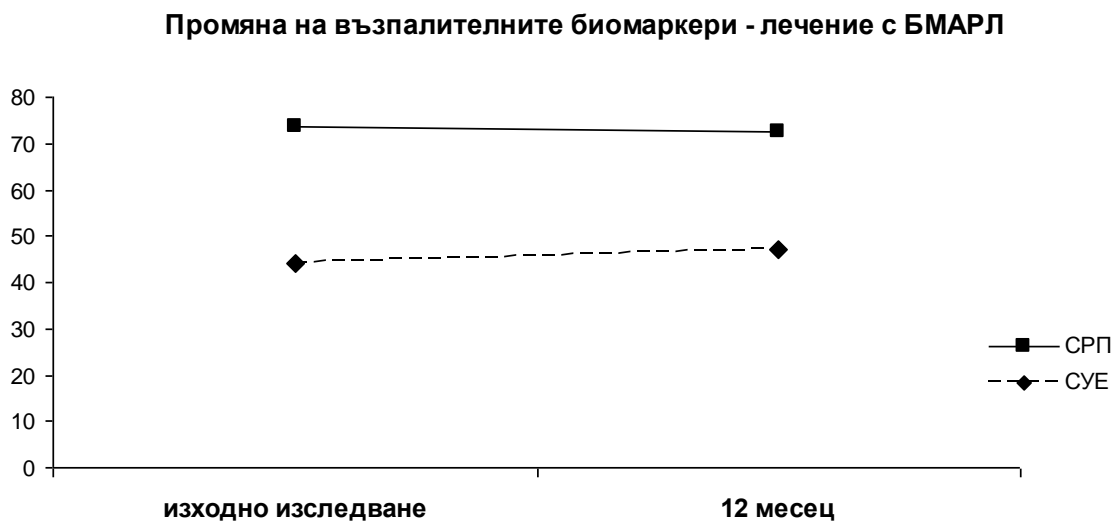
Четиринадесет от проследените болни бяха лекувани с БМАРЛ. В тази група липсваше сигнификантна разлика в динамично проследените показатели за оценка на болестната активност, функционалния капацитет и аксиалния статус. Резултатите са представени в таблица 31 и на фигури 28, 29 и 30.

**Табл. 31** Сравнение на средните стойности на показателите за болестната активност, функционалния капацитет и гръбначната подвижност при изходното изследване и на 12 месец при 14 болни, лекувани с БМАРЛ

<b>Показатели</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>p</b>
<b>BASDAI (изходно изследване)</b>	6.18 ± 2.04	n. s.
<b>BASDAI (12 месец)</b>	5.80 ± 2.50	
<b>ASDAS-CRP (изходно изследване)</b>	4.15 ± 0.94	n. s.
<b>ASDAS-CRP (12 месец)</b>	3.94 ± 1.18	
<b>ASDAS-ESR (изходно изследване)</b>	3.98 ± 1.02	n. s.
<b>ASDAS-ESR (12 месец)</b>	3.92 ± 1.36	
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (изходно изследване)</b>	7.26 ± 2.12	n. s.
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (12 месец)</b>	6.54 ± 2.25	
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (изходно изследване)</b>	6.54 ± 1.99	n. s.
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (12 месец)</b>	5.93 ± 2.12	
<b>СУЕ (изходно изследване)</b>	44 ± 23	n. s.
<b>СУЕ (12 месец)</b>	47 ± 29	
<b>СРП (изходно изследване)</b>	29.46 ± 29.75	n. s.
<b>СРП (12 месец)</b>	25.67 ± 25.14	
<b>BASFI (изходно изследване)</b>	6.35 ± 3.18	n. s.
<b>BASFI (12 месец)</b>	6.26 ± 3.11	
<b>DFI (изходно изследване)</b>	20.00 ± 6.87	n. s.
<b>DFI (12 месец)</b>	19.71 ± 7.75	
<b>HAQ-S (изходно изследване)</b>	1.45 ± 0.68	n. s.
<b>HAQ-S (12 месец)</b>	1.49 ± 0.73	
<b>BASMI (изходно изследване)</b>	5.14 ± 3.55	n. s.
<b>BASMI (12 месец)</b>	5.36 ± 3.63	

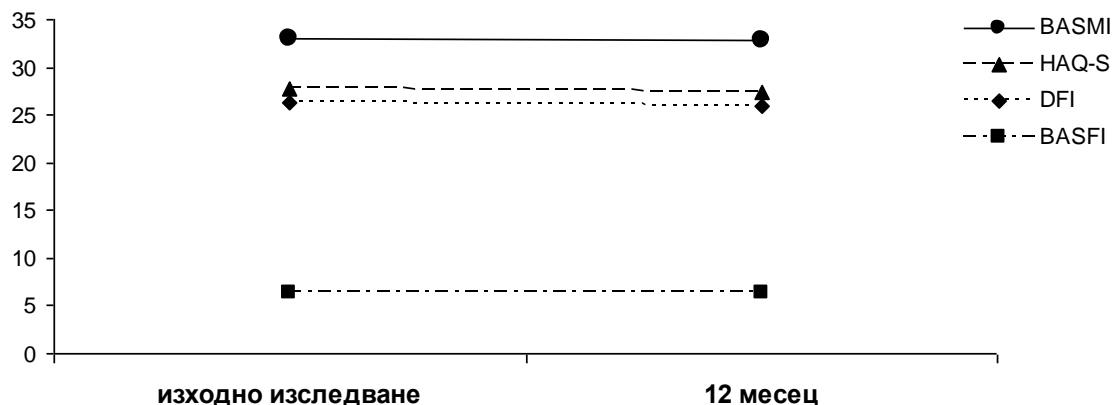


**Фиг. 28** Промяна в клиничните показатели за болестната активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 14 болни, лекувани с БМАРЛ



**Фиг. 29** Промяна във възпалителните биомаркери за болестна активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 14 болни, лекувани с БМАРЛ

**Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност  
лечение с БМАРЛ**



**Фиг. 30** Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 14 болни, лекувани с БМАРЛ

ASAS20 достигнаха 2 болни (14.3%) от лекуваните с БМАРЛ, ASAS40 и ASAS5/6 – по 1 пациент (7.1%) и липсваха пациенти с частична ремисия съгласно критериите на ASAS (фиг. 34).

Клинично значимо подобрене  $\Delta \geq 1.1$  при случаите на лечение с БМАРЛ, дефинирано с ASDAS-ESR и ASDAS-CRP достигна само по 1 болен (7.1%). В тази група болни регистрирахме голямо подобрене ( $\Delta \geq 2.0$ ) също само при 1 болен, само въз основа на ASDAS-ESR (фиг. 35 и 36).

#### **4.7.4. При групата от болни, лекувани с TNF - блокиращ агент**

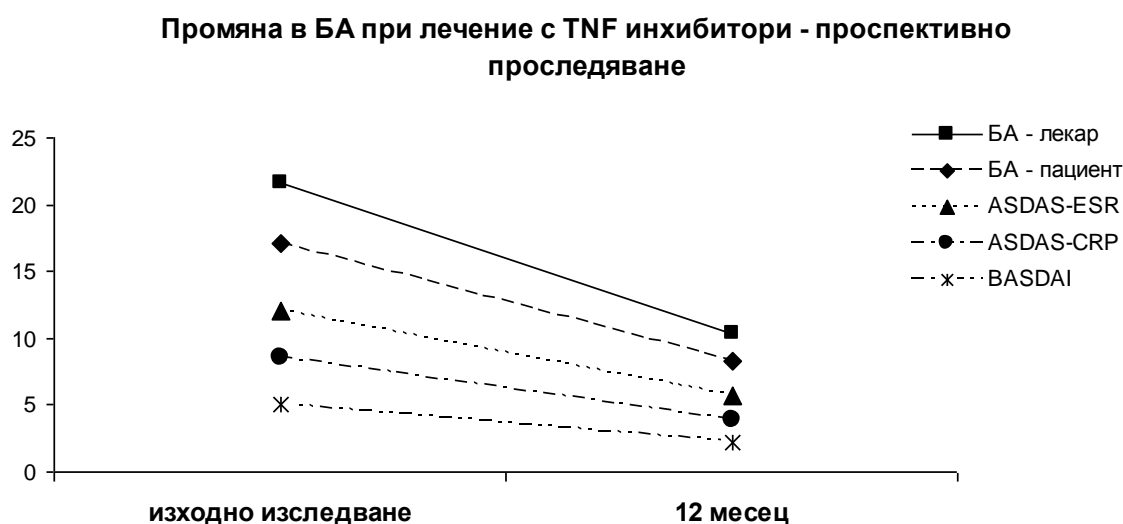
Оценена беше промяната в показателите за болестна активност, функционалния капацитет и аксиалния статус при 27 болни, лекувани с etanercept и adalimumab на 12 месец от терапията спрямо изходната визита с тестовете за свързани извадки. Резултатите са представени в таблица 32.

Отчетохме значително подобрене във всички клинични и лабораторни параметри за активност на заболяването, с високо сигнификантни стойности при изчислението. BASDAI (Т-тест mean  $\pm$  SD 2.80  $\pm$  2.55;  $p < 0.001$ ), ASDAS-CRP (Т-тест mean  $\pm$  SD 1.89  $\pm$  1.25;  $p < 0.001$ ), ASDAS-ESR (Т-тест mean  $\pm$  SD 1.61  $\pm$  1.13;  $p < 0.001$ ), глобална оценка на пациента за болестната активност (Т-тест mean  $\pm$  SD 2.59  $\pm$  2.80;

$p < 0.001$ ), глобална оценка на лекаря за болестната активност (Т-тест mean  $\pm$  SD  $2.39 \pm 2.27$ ;  $p < 0.001$ ), СУЕ (Т-тест mean  $\pm$  SD  $28 \pm 25$ ;  $p < 0.001$ ) и СРП (Тест на Wilcoxon mean  $\pm$  SD  $40.43 \pm 6.32$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 31 и 32).

Сходни резултати, демонстриращи благоприятно повлияване на функционалната дееспособност в ежедневието бяха наблюдавани при оценката с трите индекса: BASFI (Т-тест mean  $\pm$  SD  $1.46 \pm 1.97$ ;  $p = 0.001$ ), DFI (Т-тест mean  $\pm$  SD  $3.67 \pm 7.94$ ;  $p < 0.05$ ) и HAQ-S (Т-тест mean  $\pm$  SD  $0.21 \pm 0.45$ ;  $p < 0.05$ ) (фиг. 33).

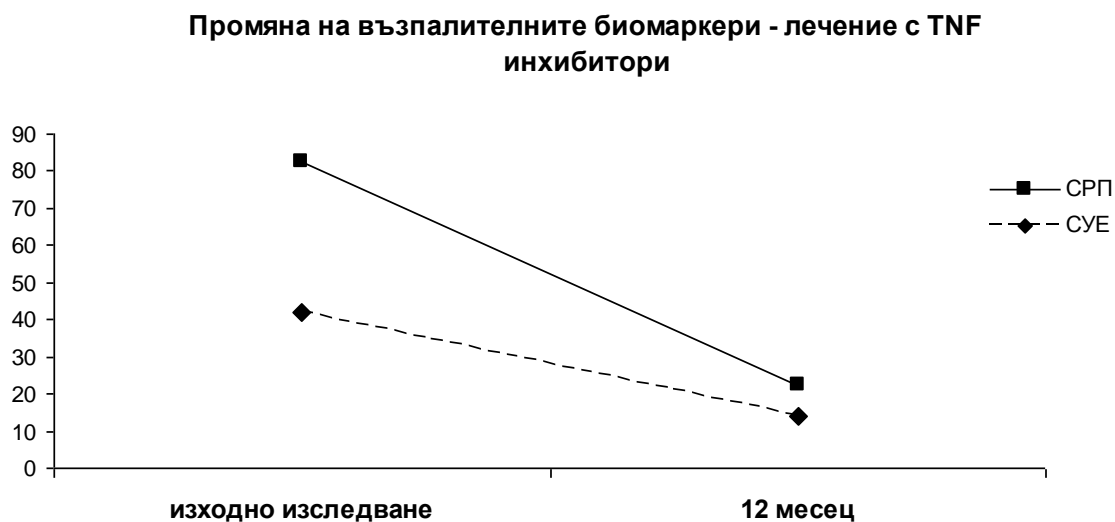
Сравнението на средните стойности на метрологичния индекс BASMI показва тенденция за подобрене в подвижността на аксиалния скелет, което не достигна статистическа значимост (Т-тест mean  $\pm$  SD  $0.56 \pm 1.55$ ;  $p = 0.074$ ) (табл. 32 и фиг. 33).



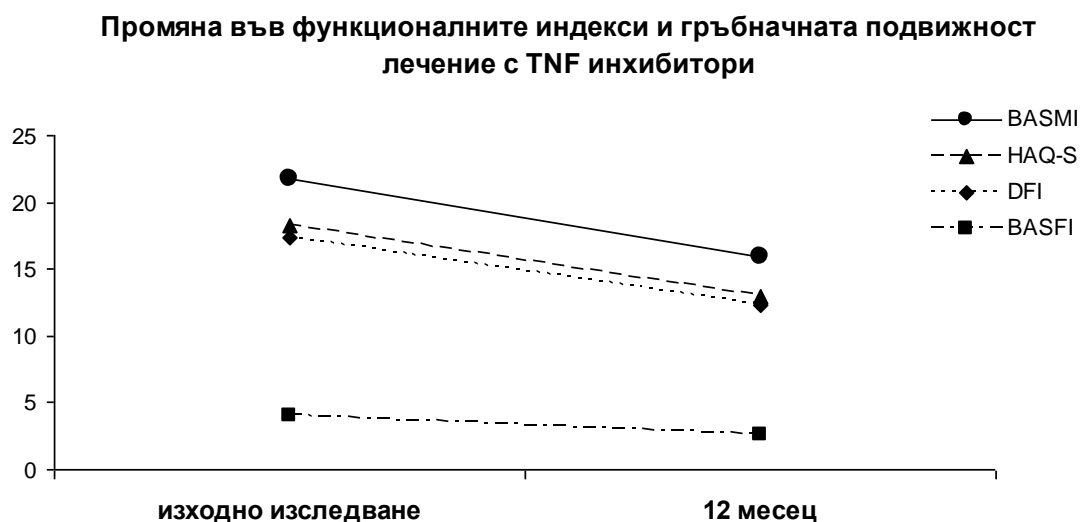
**Фиг. 31** Промяна в клиничните показатели за болестната активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 27 болни, лекувани с TNF - инхибитори

**Табл. 32** Сравнение на средните стойности на показателите за болестната активност, функционалния капацитет и гръбначната подвижност при изходното изследване и на 12 месец при 27 болни, лекувани с TNF - блокиращ агент

Показатели	Mean ± SD	p
<b>BASDAI (изходно изследване)</b>	5.00 ± 2.22	p<0.001
<b>BASDAI (12 месец)</b>	2.21 ± 1.76	
<b>ASDAS-CRP (изходно изследване)</b>	3.58 ± 1.25	p<0.001
<b>ASDAS-CRP (12 месец)</b>	1.69 ± 0.95	
<b>ASDAS-ESR (изходно изследване)</b>	3.42 ± 1.15	p<0.001
<b>ASDAS-ESR (12 месец)</b>	1.81 ± 0.94	
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (изходно изследване)</b>	5.11 ± 2.59	p<0.001
<b>Глобална оценка на пациента за болестната активност (12 месец)</b>	2.52 ± 1.85	
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (изходно изследване)</b>	4.46 ± 2.15	p<0.001
<b>Глобална оценка на лекаря за болестната активност (12 месец)</b>	2.07 ± 1.59	
<b>СУЕ (изходно изследване)</b>	42 ± 30	p<0.001
<b>СУЕ (12 месец)</b>	14 ± 10	
<b>СРП (изходно изследване)</b>	40.43 ± 6.32	p<0.001
<b>СРП (12 месец)</b>	8.34 ± 13.32	
<b>BASFI (изходно изследване)</b>	4.07 ± 2.19	p=0.001
<b>BASFI (12 месец)</b>	2.61 ± 1.79	
<b>DFI (изходно изследване)</b>	13.33 ± 6.84	p=0.024
<b>DFI (12 месец)</b>	9.67 ± 6.37	
<b>HAQ-S (изходно изследване)</b>	0.86 ± 0.47	p=0.024
<b>HAQ-S (12 месец)</b>	0.65 ± 0.39	
<b>BASMI (изходно изследване)</b>	3.56 ± 3.02	p=0.074
<b>BASMI (12 месец)</b>	3.00 ± 2.92	



**Фиг. 32** Промяна във възпалителните биомаркери за болестна активност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 27 болни, лекувани с TNF - инхибитори



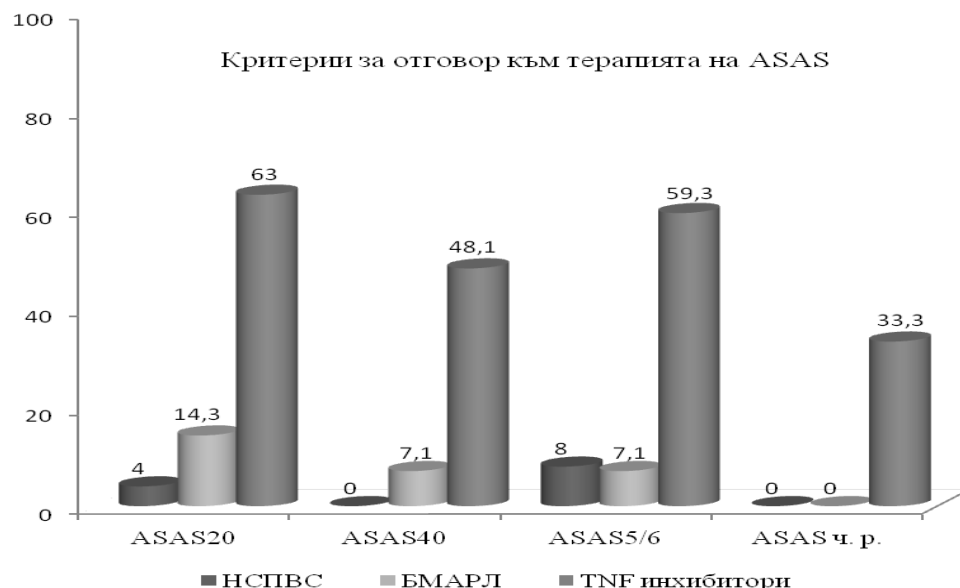
**Фиг. 33** Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12 месец спрямо базалното изследване в групата от 27 болни, лекувани с TNF - инхибитори

Критериите, отчитащи подобрението от провежданата терапия показаха, че ASAS20 са достигнали 17 (63%) от лекуваните с анти - TNF- $\alpha$  медикаменти, ASAS40 - 13 (48.1%) болни, ASAS5/6 - 16 (59.3%), а критериите за частична ремисия са изпълнени при 9 (33.3%) от пациентите (фиг. 34).

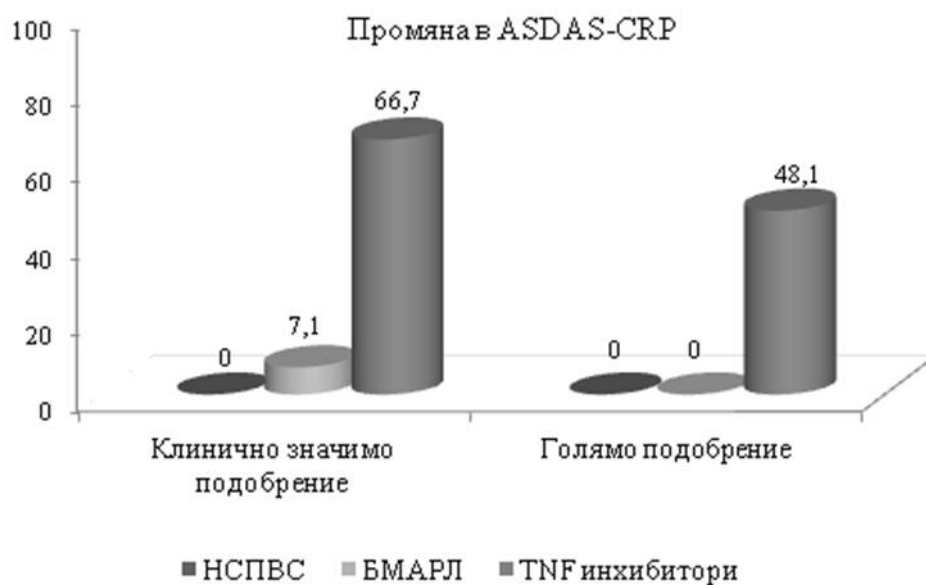
При лекуваните с TNF - блокираща терапия ASDAS-CRP  $\Delta \geq 1.1$  установихме при 18 (66.7%), ASDAS-CRP  $\Delta \geq 2.0$  при 13 (48.1%), ASDAS-ESR  $\Delta \geq 1.1$  при 17 (63%) и ASDAS-ESR  $\Delta \geq 2.0$  при 10 (37%) от болните (фиг. 35 и 36).

#### 4.7.5 Сравнителна оценка на отговора към терапията (ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия) и промяната в ASDAS при различните по лечение групи болни

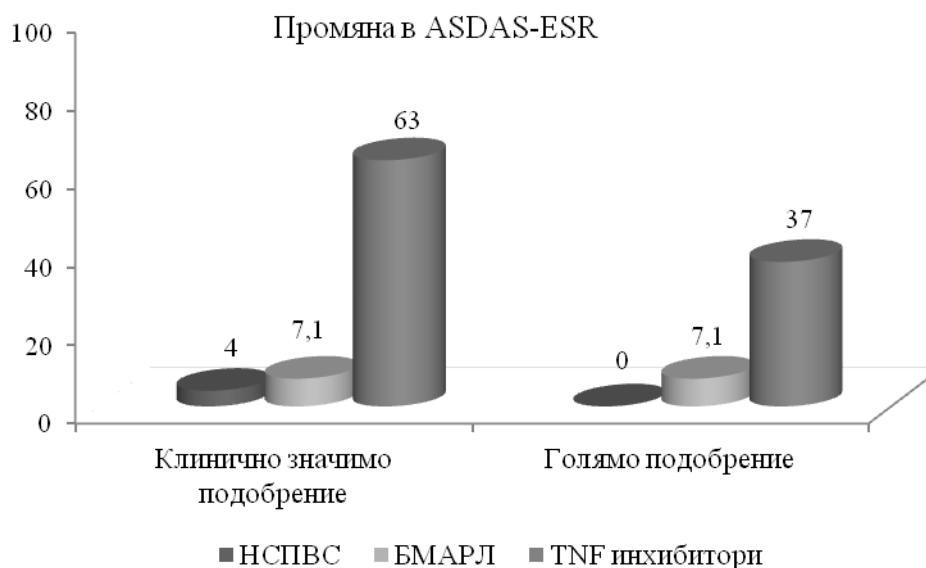
Отговорът към терапията на 12 месец при групите болни, лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF - блокиращи медикаменти, оценен с критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия, както и с промяната в скората ASDAS е онагледен на графики 34, 35 и 36. Най-добри резултати, отчетени с всички оценъчни методи, бяха постигнати при болните лекувани с TNF - инхибитори със сигнификантни параметри при изчислението ( $p < 0.001$ ).



**Фиг. 34** Пропорция на болните, изпълнили критериите за отговор към терапията ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия на 12 месец спрямо базалното изследване при групите, лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF - инхибитори



**Фиг. 35** Промяна в ASDAS-CRP на 12 месец спрямо базалното изследване при групите болни лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF - инхибитори



**Фиг. 36** Промяна в ASDAS-ESR на 12 месец спрямо базалното изследване при групите болни лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF - инхибитори

## ГЛАВА V. ОБСЪЖДАНЕ

В представеното проучване си поставихме за цел да направим комплексна оценка на трите ключови компонента на заболяването – активност, функция и увреда при болните с АС от българската популация и да изследваме взаимовръзката между тях. Използвахме широко възприетите и валидизирани болесто - специфични измервания, препоръчани от групата ASAS. Този набор от средства е важно ръководство при мониторирането на заболяването и следва да се счита за стандартна рамка при оценката на болните. Една трета от пациентите проследихме проспективно, за да установим отговора към приложението на различни фармакологични средства и повлияването на изследваните параметри за болестната активност, физическата функция и аксиалния статус от лечението. Рентгенографските структурни промени на гръбначния стълб не бяха проследени в динамика чрез mSASSS, поради много ниското ниво на вариация в едногодишната рентгенографска прогресия и липсата на чувствителност към промени на скората за този времеви интервал [Spoorenberg A, 2004].

Фокусирахме се върху популация от болни с различна продължителност на болестта, базирайки се на преимуществото, че по този начин се обхваща обширното влияние на разликите в давността на АС. Така резултатите могат да се генерализират за пациентите с ранно и дълготрайно заболяване и да представят цялата съвкупност от заболявания.

### 5.1. Болестна активност

Концепцията за болестната активност, отражение на подлежащото възпаление, обхваща широк спектър от сфери на заболяването и техните измервания [Bakker C, 1993].

Приложението в съвременното на еднокомпонентни измервания или показатели бележи ограничение, защото те изследват само един аспект на болестта, ориентирани са напълно към пациента или лекаря, или нямат необходимата валидност [van der Heijde, 2009b]. Въпреки това не бива да се омаловажава стойността на ВАС за общата оценка на лекаря и пациента за болестната активност. Наблюденията потвърждават, че симптомите свързани с АС (които са основни детерминанти на мнението на пациента за болестната активност) и оценката, направена от лекаря, не отразяват задължително една и съща конструкция и е добре да се вземат пред вид гледните точки на двете страни за перспективите, свързани със заболяването [Spoorenberg A, 2005].

Понастоящем широко възприет клиничен индекс за оценката на болестната активност е Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Счита се, че той обхваща изчерпателно пълния спектър от симптоми, типични за това преобладаващо гръбначно заболяване, отразява подробно активността на болестния процес и е чувствителен към промените в клиничната картина. Включва петте характерни симптоми: умора; болка, с нейните два източника – гръбначна болка и болка от периферните стави; локализирана чувствителност за оценка на ентезита и сутрешна скованост с нейните два аспекта: продължителност от време, за което тя персистира и степен на изразеност [Garrett S, 1994].

Тъй като общата представа за болестна активност, изразена със съвкупния индекс BASDAI обхваща голям обем от измервания или понятия, редица експерти в областта на ревматологията смятат, че в него има елемент на претрупаност и че не отразява напълно подходящо състоянието й при АС [Lukas C, 2009]. Параметрите, които се състоят от една величина (СУЕ, СРП, глобална оценка на пациента), също като комбинирания индекс BASDAI, не удовлетворяват напълно нуждите, защото обхващат само част от активността на болестта, не са достатъчно чувствителни към промени и извличат становището или изцяло на пациента или на лекаря. Тези недостатъци до голяма степен са избегнати със създаването на Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) [Lukas C, 2009]. То произлиза статистически по аналогия с това на DAS при РА [van der Heijde DM, 1993].

Валидизирани са четири формули за ASDAS. В тях са включени оценката на болката в гърба, продължителността на сутрешната скованост и поне един острофазов реактант. Глобалната оценка на пациента за болестната активност, болката и отока на периферните стави („периферна” болестна активност) и умората са компонент от една или повече версии на индекса. И четирите ASDAS показатели са показали добра корелация както с възприятието на лекаря, така и на пациента за болестна активност, затова са удобни и навлизат успешно в клиничната практика и научните изследвания [Lukas C, 2009]. Считат се за поне равностойни на BASDAI, като често го превъзхождат, например с по-добрата способност да разграничават пациентите с различни степени на активност на болестния процес и следователно да демонстрират контраста между тях. ASDAS е добре приложим при сравнението и диференцирането между групи от болни или в хода на дадена интервенция [van der Heijde D, 2009b]. Той е добре балансиран индекс, който не е претрупан с множество параметри и това дава предимства при приложението му [Lukas C, 2009; Spoorenberg A, 2005].

Индексът BASDAI се формира изцяло от позицията на пациента, докато ASDAS включва и нивата на СРП и/или СУЕ в допълнение към резултатите, дадени от болния. Той е първият валидизиран индекс на болестна активност при АС, който комбинира оценките на пациента и острофазови реактанти. Разбираемо е, че лекарите отдават по-голямо внимание на възпалителните биомаркери, отколкото пациентите. Концепцията на ASDAS е съобразена с критиката, че оценката на болестната активност при АС е доминирана от сфери, съобщавани от пациента. Два от компонентите на BASDAI (болка в гърба и продължителност на сутрешната скованост) са включени в ASDAS [Lukas C, 2009].

Съществуват малки разлики при функционирането на четирите версии на ASDAS, според заключението на работната група ASAS [van der Heijde D, 2009b]. Изборът на предпочитана версия трябва да се базира на приложимостта ѝ [Boers M, 1998]. Ясно се подчертава, че ASDAS формулите със СРП или със СУЕ не са взаимозаменяеми и трябва да се използват последователно в рамките на дадено проучване [van der Heijde D, 2009b]. Като острофазови реактанти, СУЕ и СРП в известна степен отразяват различни процеси. Членовете на ASAS са подбрали ASDAS със СРП като предпочитана версия и със СУЕ като алтернативна, при липса на резултати за СРП [Lukas C, 2009].

В сравнение с критериите за отговора към терапията (ASAS20), главното предимство на ASDAS е, че предоставя информация не само за подобрене, но също така и за актуалното състояние на болестна активност, което е достигнато [Anderson JJ, 2001]. Това е от значение при мониторирането на пациентите в хода на болестта, където е от полза да се проследи постигнатата промяна в нивото на болестната активност, а не само да бъде получена информация за подобрене спрямо изходното състояние [Aletaha D, 2008].

Изчерпателната програма по валидизирането на ASDAS показва, че той е сигурно, с добри разграничителни качества и чувствително измерване. Чрез консенсус са определени и валидизирани четири състояния на болестна активност въз основа на ASDAS: неактивно заболяване, умерена, висока и много висока. Трите „точки на прекъсване“ за отграничаването им са: 1.3, 2.1 и 3.5 единици. Дефинирането на критериите за определяне на „състоянието на болестната активност“ подобрява възможностите за интерпретация на данните. Праговите стойности за подобрене са: промяна  $\geq 1.1$  единици за „клинично значимо подобрене“ и промяна  $\geq 2.0$  единици за „голямо подобрене“ [Machado P, 2011]. Тези скорове за подобрене позволяват да определим ефикасността от лечението с единна мярка [Singh JA, 2006]. В сравнение с

критериите на ASAS за частична ремисия, ASDAS „неактивно заболяване” има предимството, че е независим от BASFI: болните с напреднали структурни увреди, които имат висок BASFI [Landewe R, 2009] може никога да не достигнат ASAS за частична ремисия, но по-лесно да достигнат „неактивно заболяване”.

Приложението на ASDAS като ключово изследване на резултатите в проучванията с TNF - блокерите редуцира броя на пациентите с около 40% в сравнение с BASDAI, като се запазва сходна сила на заключенията, които се извличат.

Все още остава като предизвикателство извличането на паралел между различните утвърдени индекси, за да се каже кое точно може да се счита за „реално” ниво на активност на заболяването при конкретния пациент [Lukas C, 2009]. Понастоящем липсва универсален и широко възприет „златен стандарт” за болестната активност при AC и за разлика от ситуацията при PA, където тя е прогностичен фактор за рентгенографската прогресия [Boers M, 2001; WickMC, 2004], предиктивната връзка между болестната активност и прогресията на рентгеновите промени при AC е неясна [Van der Heijde D, 2008d; Van der Heijde D, 2008a].

В нашето проучване като клинични показатели на болестната активност, приложихме всички създадени до момента и валидизирани индекси и скали: BASDAI (приложение 19), глобална оценка на пациента и лекаря (приложения 16 и 17) и ASDAS (приложение 20), калкулиран със CUE и CRP.

При изследването на болестна активност за цялата кохорта 183 болни, включени в крос-секционния анализ, установихме най-висок процент на пациентите с активно заболяване при оценката с двете формули на ASDAS. Средна стойност за болестната активност при оценката ѝ от лекаря беше по-ниска от тази, по самооценка на пациента на BAS (без резултатите да достигат статистическа значимост). Въпреки че двата оценъчни метода отразяват напълно различни гледни точки, те показаха добра корелация помежду си. При стратифициране според нивото на болестна активност съобразно ASDAS, наблюдавахме най-голям дял на болните с много висока активност и спадане на процента на случаите за всяка по-ниска степен от скората. Медианите на двата ASDAS скората демонстрираха групиране към средата на скалата, където стойностите бележат висока към много висока болестна активност. Получените резултати показват, че сред изследваните от нас болни от българската популация, преобладава пропорцията на тези с активност на болестния процес, въпреки провежданата медикаментозна терапия с различни групи фармакологични средства.

Данните за достоверно по-висока болестна активност при наличие на активен периферен синовит (повишени средни стойности на СРП, СУЕ и глобална оценка на пациента при периферна болестна активност в двете големи кохортни проучвания - OASIS и ISSAS) [Lukas C 2009] ни дадоха основание да разгледаме поотделно и да направим сравнение между пациентите със съпътстващ периферен артрит и тези с изолирани спинални симптоми. Сравнението на средните стойности на петте приложени клинични показатели за активност показва значимо по-високи резултати за всички тях при наличен синовит на една или повече периферни стави (с високо сигнификантни параметри при изчислението). При категоризацията с двата ASDAS скура според степента на болестната активност, установихме че в групата на болните с периферен артрит процентно преобладаваха тези с много висока болестна активност и липсваха такива с неактивно заболяване. Сред пациентите с изолирано ангажиране на гръбнака най-висок беше дела на тези с висока активност и 3 - 4% бяха с неактивно заболяване, със статистически сигнификантна разликата между двете групи. Това поражда извода, че при наличие на периферен артрит е налице достоверно по-висока болестна активност, класифицирана въз основа на петте клинични показателя (обща оценка на лекаря, пациента, BASDAI, ASDAS-CRP и ASDAS-ESR), в сравнение с болните с изолиран спондилит. Нашите данни показват, че активният периферен артрит обуславя задължително наличие на болестна активност, дефинирана с ASDAS. Това потвърждава становището, че ASDAS скоровете имат по-добра способност да разграничават различните нива на болестна активност, в сравнение с BASDAI при болните с изолирано ангажиране на гръбнака и тези с активен периферен артрит.

Интересен е резултата от едно клинично проучване, изследващо промените в BASDAI при болни с АС, което не показва сигнификантна прогресия за период от 5 години (mean 0.87, p=0.71) [Robertson LP, 2004]. От общо 225 пациенти, включени в кохорта на лечение със СМАРТ в Bath, ОК, които са проследени поне трикратно, 67% са имали BASDAI > 4, като индекса е останал повишен в хода на цялото проследяване [Stone MA, 2007]. Тези лонгитудинални анализи подкрепят аргумента, че АС не е заболяване, което се характеризира само с пристъпи на болестна активност в своята еволюция, а е по-скоро болест с персистиращи симптоми [Sengupta R, 2007].

При оценката на активността на възпалителните ставни заболявания, ревматолозите рутинно се ръководят повече от ставните симптоми и благополучието на пациента, отколкото от лабораторните отклонения. СУЕ и СРП са отдавна познати биомаркери на възпалението и се използват често при оценката на болните с АС. Те са

препоръчително ключово изследване за ефекта от болесто - контролиращата антиревматична терапия и в ежедневната клинична практика от работната група ASAS [van der Heijde D, 1997]. Важно е да се подчертае, че възпалителната активност, обективизирана с лабораторните биомаркери, отразява състоянието на болестта във фиксирана точка от времето.

CRP е добре проучен показател на острофазовия отговор, който обичайно не се засяга от лекарствена токсичност, пол или възраст. Той е един от най-динамичните директни маркери на острата фаза на възпалителния процес и съответства по-точно на тъканната увреда, в сравнение със СУЕ. Като протеин, индуциран от действието на проинфламаторни цитокини, много по-бързо и динамично, в сравнение със СУЕ, се променя под влиянието на техните инхибитори [Ruof J, 1999a; Wolfe F, 1997].

Възприето е становището, че за разлика от ревматоидния артрит, лабораторните показатели за активно възпаление не отразяват точно нито клиничната активност, нито прогресията на рентгеновите промени при АС и затова приложението им според някои автори е дискутабилно [Taylor HG, 1991; Wolfe F, 1997]. При обширно изследване на 191 болни Sporenberg и съавтори установяват, че болшинството от тези с изолирано засягане на аксиалния скелет, без наличие на периферен артрит или възпалително чревно заболяване, имат нормални или леко завишени стойности на СУЕ и CRP [Sporenberg A, 1999b]. Една от възможните причини е, че болестната активност, особено при централната форма на АС не дава отражение върху острофазовите възпалителни реактанти. Други авторски колективи [Ruof J, 1999a] също установяват, че средните стойности на двете лабораторни величини са значително по-ниски при болните с АС, в сравнение с РА, но все пак има доказателства за асоциацията им с болестната активност. Dougados и съавтори намират повишени нива на CRP при пациенти с АС с изолирано гръбначно засягане и корелация с тежестта на заболяването [Dougados M, 1999].

Половината (50%) от 183-те включени в нашето проучване болни имаха едновременно повишени стойности и за СУЕ и CRP. При близо една четвърт (23.5%) от всички случаи и двата възпалителни биомаркера бяха в референтни граници. От направения паралел между болните с периферен артрит и изолиран спондилит, установихме, че болшинството от тях и в двете групи имаха повишени стойности на CRP. При повече от половината (55%) от болните в групата с изолирано гръбначно възпаление, СУЕ беше в референтни граници и при тях по-често се срещаха нормални или леко повишени стойности на СУЕ и CRP. Болните с наличен периферен артрит имаха сигнификантно по-високи средни стойности и на двата възпалителни

биомаркера, в сравнение с тези с централна форма на заболяването, което е в синхрон с резултатите от двете големи кохортни проучвания OASIS и ISSAS [Lukas C, 2009].

Проведените от нас анализи на връзката между клиничните и лабораторните параметри на болестната активност показаха най-добра корелация между двата използвани в проучването ASDAS скоря със всеки един от двата възпалителни биомаркера - СУЕ и СРП. Корелационната зависимост на BASDAI с тях беше слаба към умерена. Това е в съответствие с формираното становище за слаба връзка между острофазовия отговор и BASDAI [Landewe R, 2009]. Лоша корелация за BASDAI със серологичните маркери за активно възпаление, каквито са серумните нива на СРП и СУЕ е установена и от Yildirim K и съавтори [Yildirim K, 2004]. Вероятно това се дължи на недостатъка на тези лабораторни проби да отразяват възпалението. Общоприето е становището, че СРП и СУЕ са лош индикатор на болестната активност при АС [Ruof J, 1999a; Sheehan NJ, 1986]. Според други автори, липсата на корелация между BASDAI и тези възпалителни биомаркери може да е вследствие и на невъзможността на индекса да отразява точно болестната активност [Sengupta R, 2007]. Най-ниски корелационни коефициенти намерихме за връзката между оценката на пациента както със СУЕ, така и със СРП, което илюстрира, че острофазовите реактанти са по-тясно асоциирани с възприятието на лекаря за състоянието на болестта и оценката на лекаря за болестната активност е в известна степен по-точна от самооценката на болния.

При болните с изолирани спинални симптоми и активен периферен артрит най-добра връзка с възпалителните биомаркери СУЕ и СРП установихме също за ASDAS. Тези резултати не са изненадващи, защото ASDAS е комплексен индекс, проектиран по аналогия с DAS [van der Heijde, 1993] за РА и възпалителните биомаркери са компонент от него. BASDAI не показва корелация със СУЕ и СРП в групата с периферен артрит, а при изолиран спондилит имаше слаба корелация само със СУЕ. За отбелязване е, че ASDAS трайно корелираше приемливо с лабораторните параметри на болестната активност СУЕ и СРП, независимо от вариациите в гръбначните и извънгръбначните клинични признаци и симптоми. Това е още едно потвърждение за по-добрата клинична стойност и приложимост на ASDAS, в сравнение с BASDAI.

Високият дял на болните с нормални стойности на СУЕ и/или СРП, както и слабата корелационна зависимост с повечето клинични параметри за активност или липсата на такава, хвърля съмнение относно релативната стойност на тези възпалителни биомаркери при оценката на болестната активност и породи

необходимостта от изследването на положителната им предиктивна стойност (ППС) за измерването на активността на АС.

Стойността на всеки лабораторен тест се измерва чрез неговата чувствителност, специфичност и предиктивна стойност на положителните и отрицателните резултати. В конкретния случай чувствителността представлява относителния дял на болните с повишени СУЕ/СРП, коректно идентифицирани чрез скриниращия тест (активно заболяване). Специфичността е относителния дял на болните с нормални СУЕ/СРП, които са определени като такива чрез скриниращия тест (неактивно заболяване). Положителната предиктивна стойност определя процента на болните с активно заболяване измежду всички случаи с повишени стойности на възпалителните биомаркери. Отрицателната предиктивна стойност определя процента на болните без активност измежду всички изследвани с нормални стойности на възпалителните биомаркери. Колкото по-високи са тези показатели, толкова по-голямо е значението на теста за оценката на активността на изследваното заболяване.

За да определим праговете стойности на СУЕ и СРП, съчетаващи най-висока чувствителност и специфичност при дефиниране на болестната активност чрез клиничните параметри BASDAI, глобална оценка на пациента и лекаря, проведохме ROC анализи. Според ROC кривите, установихме, че това са стойности на СУЕ  $\geq 21$  мм/ч и СРП  $> 6$  мг/л. Те имат между 70% и 80% чувствителност и 34% - 71% специфичност по отношение наличието на активно заболяване, класифицирано като такова на базата на трите клинични индекса за болестна активност. От нашите анализи установихме, че диагностичната точност на СУЕ и СРП за дефинирането на болестната активност чрез BASDAI е по-малка, в сравнение с другите скали, съгласно видимата разлика на площта под кривата. Положителната предиктивна стойност (ППС), показваща в случая колко от болните с активност на заболяването, съобразно тези клинични показатели имат повишени стойности на биологичните маркери за възпаление, се движи приблизително еднотипно между 65% и 80% и за двата лабораторни теста. Получените резултати по отношение на тестваните характеристики показват, че чувствителността на СУЕ и СРП за дефиниране на активността на АС е приемлива, специфичността показва голям обхват и не е добра, а положителната предиктивна стойност, важна за клиничната практика характеристика, е релативно ниска.

Калкулираните ROC - криви и изчисленията, които проведохме на базата на тях посочват относително ниска ППС (65 - 80%) на СУЕ и СРП за измерването на

болестната активност. Това поражда извода, че те не са полезни биомаркери за оценката ѝ.

Резултатите от нашето проучване недвусмислено демонстрират, че липсва отличително предимство между СУЕ и СРП в оценката на болестната активност на АС. Те са напълно съпоставими по своята релативна значимост в това отношение. Тези изводи са в съгласие с изследвания на други автори. Подобни наблюдения за липсата на полза от двата лабораторни маркера при оценката на активността на болестта и мониториране на отговора към терапията са съобщени в предходни изследвания [Ruof J, 1999a; Spoorenberg A, 1999b].

Проблемът при този род проучвания е, че липсва златен стандарт за определяне на болестната активност [Calin A, 1987a; Taylor HG, 1991]. Повечето клинични изследвания, сравняващи СУЕ и СРП при АС използват различни дефиниции на активно заболяване и резултатите са в тясна зависимост от приложеното от авторите подразделяне и степенуване на общоприетите скали за оценка. Те се повлияват до голяма степен и от болестния спектър, т. е. наличие само на гръбначно засягане или и на екстраспинални прояви [Spoorenberg A, 1999b].

Връзката между активността на болестта, нейната прогресия и последиците ѝ върху функцията при АС е слабо изразена [Rigby AS, 1991]. Клиничните и лабораторните показатели за болестна активност нямат добра прогностична стойност за развитието на рентгеновите промени [Taylor HG, 1991]. Все пак преценката на болестна активност е от съществена важност при изготвяне на терапевтичната програма при всеки отделен пациент. При определяне на релативната стойност на СУЕ и СРП за оценката на възпалителната активност на АС до момента се смята, че няма ясно преимущество в използването нито на единия, нито на другия лабораторен показател [Ruof J, 1999a, Spoorenberg A, 1999b]. Необходими са дългосрочни проучвания, изследващи кой от тях отразява по-точно флукуацията в болестната активност.

В това проучване анализирахме продукцията на TNF- $\alpha$  при пациенти с АС и при здрави индивиди. Оценихме също връзката между серумното ниво на този цитокин с клиничните и лабораторните параметри на болестната активност (BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-CUE, глобална оценка на лекаря и пациента за болестната активност, острофазовите протеини СУЕ и СРП), за да установим значението му за заболяването.

Интересът ни към изследването на този проинфламаторен цитокин е продиктуван от доказаната му роля във възпалителния процес, както и от широко прилаганата през последните години биологична терапия с TNF- $\alpha$  блокиращи агенти

при болни с активен АС. Съвременните наблюдения в клиничните опити с тази група медикаменти показват, че те водят до отлично подобрене по отношение на симптомите на болестта, както и във физическата функция на пациентите, но все още не е доказан ефекта им върху прогресията на структурните увреди. Двугодишно изследване с etanercept и infliximab не потвърждава ефективността им при потискане на формирането и растежа на синдесмофитите, което поражда хипотезата, че синдесмофитното формиране и нарастване се дължи на TNF - независими механизми [Van der Heijde D, 2008a, Van der Heijde D, 2008d].

Rudwaleit и Braun представят данни, че податливостта на индивидите, носители на гена HLA-B27, към АС е асоциирана с намалена продукция от Т-клетките на TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [Rudwaleit M, 2004b; Braun J, 2002b]. Други автори намират повишен серумен TNF- $\alpha$  при активен и неактивен АС и считат, че е важен възпалителен медиатор за заболяването [Sonel B, 2002; Huang C-M, 2009].

Проинфламаторните цитокини TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  имат отношение към Т и В клетъчната диференциация, хемотаксиса на лимфоцитите и моноцитите и индукцията на острофазовите протеини. Gratacos и съавтори [Gratacos J, 1994] са едни от първите учени, изследвали серумните цитокини при АС. Те демонстрират, че нивата на TNF- $\alpha$  са повишени както при пациентите с активно, така и с неактивно заболяване, в сравнение с група контроли. Sonel и съавтори [Sonel B, 2002] съобщават за повишени нива на TNF- $\alpha$  в тяхната група болни със СпА, в сравнение с контролната група здрави лица. Chung-Ming Huang и авторски колектив [Huang C-M, 2009] също установяват сигнификантно повишен серумен TNF- $\alpha$  при АС, спрямо здрави контроли и заключават, че този цитокин играе важна роля в патогенезата на болестта и би могъл да се използва като маркер на болестна активност при диагностицирането и лечението на АС. Bal A [Bal A, 2007], Toussirot [Toussirot E, 1994] и техните съавтори намират само тенденция за повишен TNF- $\alpha$  при пациентите с АС. Резултатите от всички тези проучвания сочат повишени серумни нива на TNF- $\alpha$  при СпА. В контраст на това, Vazquez-Del Mercado и съавтори [Vazquez-Del MM, 2002], не намират сигнификантни разлики в нивата на TNF- $\alpha$  между болните с АС и контролната група от здрави лица. Разнопосочните резултати от тези проучвания биха могли да се обяснят с влиянието на етнически фактори или на ефектите от медикаментозното лечение.

В нашето проучване за българската популация липсваше статистически сигнификантна разлика между серумните нива на проинфламаторния цитокин TNF- $\alpha$  при болните с АС и здравите контроли. Не установихме корелация между серумната

концентрация на TNF- $\alpha$  и измерените клинични и лабораторни параметри на болестната активност. Това ни дава основание да изкажем становище, че TNF- $\alpha$  не отразява болестната активност при българската популация от болни с АС и не е полезен маркер за оценката ѝ. Получените резултати показват, че рутинното изследване на TNF- $\alpha$  като възпалителен биомаркер в ежедневната клинична практика е дискутабилно и не напълно оправдано.

Намерихме полови различия в серумната концентрация на TNF- $\alpha$ . Тя беше значимо по-висока при мъжете с АС, в сравнение с жените, което би могло да бъде обект на по-нататъшни изследвания и изясняване. В контролната група серумните нива на TNF- $\alpha$  при здравите мъже не се различаваха статистически значимо от тези на здравите жени.

Установено е, че серумното ниво на TNF при здравите индивиди показва големи и стабилни вариации, поради това, че в популацията има фенотипи с висока и ниска продукция [van der Linden MW, 1998; Louis E, 1998]. Този факт потвърждава съществената роля на регулацията на гена за TNF върху нивата на този цитокин при различните индивиди. Westendorp и съавтори [Westendorp RG, 1997] намират наличие на конкордантност в серумната концентрация на TNF при монозиготни близнаци, което също доказва влиянието на генетичните фактори върху продукцията на TNF. В изследваната от нас контролна група здрави лица нямаше големи вариации в нивото на TNF- $\alpha$  за разлика от болните с АС, където вариационният анализ показва наличие на значима дисперсия в стойностите на TNF- $\alpha$ . В този контекст, интерес би представлявало изследването на генетичните полиморфизми на този ключов проинфламаторен цитокин и тяхното влияние върху предразположението, тежестта на протичане и ефекта от терапията при заболяването.

## **5.2. Физическа функция**

Една от главните последици при хроничните ревматични заболявания е засягането на физическата функция. Водеща цел на лечението е подобряване на функционалния капацитет на болните и поддържането му в приемливо състояние. Създадени са средства за измерване на физическата функция при повечето хронични възпалителни заболявания. Добре известен пример за такова средство е Health Assessment Questionnaire (HAQ) за ревматоидния артрит [Fries JF, 1980] и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) за анкилозиращия спондилит [Calin A, 1994]. Тъй

като липсва «златен стандарт», данните в тези въпросници се съобщават от пациентите, което означава, че те са чувствителни към субективна интерпретация. Въпреки, че валидността им не е извън аргументация, те се използват масово. Възприети са от регулаторните институции за регистрация на лекарствата и служат като измервания на последиците от болестта в анализите на цена - ефективност [Landewe R, 2009].

Най-често за мониториране на функционалната годност на болните с АС се използва валидизирания специфичен индекс BASFI. Той има редица предимства пред другите средства за оценката ѝ. Въпросите, които съдържа са разбираеми, специфични по отношение на определено действие и значими за функцията при АС. Използването на 10 - сантиметрови визуални аналогови скали (ВАС) подобрява както чувствителността на индекса към промени, така и неговия капацитет да извлича голям диапазон от отговори по протежение на цялата скала [Calin A, 1994; Ruof J, 1999b].

Друг широко използван въпросник, който се фокусира върху специфично измерване на функцията, касаеща АС, е функционалният индекс на Dougados (DFI) [Dougados M, 1988; Dougados M, 1990]. В оригиналната си версия, инструкциите за DFI включват възможността резултатите да се нанасят от изследователя при контакт с пациента. Повечето проучвания използват формат на самооценка от болния, а не интервю. При изследването с DFI са налице следните проблеми и недостатъци. Пациентите често установяват, че е трудно да се отговори точно на въпросите без квалифицирана помощ. Много от тях не са достатъчно специфични, от гледна точка на точното движение или действие, което се изисква. В индекса не е обяснено дали е възможно използването на чужда помощ или помощни средства от болните, когато осъществяват посочения списък от дейности. Друг въпрос е, че рядко движенията се смятат за невъзможни, тъй като пациентите могат да извършат действието чрез “заобикаляне” на затруднението, например да сгънат тазобедрените стави и коленете, за да се наведат и да вдигнат предмет. Тези слабости на индекса ограничават неговата чувствителност и капацитет да извлича голям диапазон от отговори по скалата. Съществува също объркване, поради обозначаване на обличане като слагане на панталони или пуловер. Пациентите често заменят този пункт - обличане, без извършените актове да са сходни. В допълнение, някои от въпросите оценят грубо една и съща функция, т. е. “обувам обувки” и “обувам панталони”, “лягам си” и “спя по гръб”, “сядам” и “навеждам се” и “бягам” и “изкачвам етаж от стъпала”, създаващо елемент на излишък [Calin A, 1994].

Друг недостатък се корени в системата на отразяване на отговорите. Предоставят се само 3 възможности на отговор на въпроса “можете ли?” за всяка от дейностите. Наличните възможности са “да, без затруднение”, “да, но със затруднение” и “не”. Междинният избор покрива широк обхват от възможни отговори, така че не може да се направи разлика между пациентите, които са способни да изпълнят дейността с минимално затруднение и онези, които много трудно се справят с нея. Разпределението на резултатите от DFI показва тенденция към нормални скорове, което може да попречи на долавянето на подобрение при пациентите с леки функционални нарушения. Ординалната скала, състояща се само от 3 категории на отговори обяснява по-малката чувствителност на DFI [Calin A, 1994]. Такъв скоринг метод прави индекса релативно слабо вариращ, от гледна точка на отговор към промяна и той не може да разграничи малките промени [Ruof J, 1999c].

Затова се смята, че BASFI, който съдържа 10 въпроса, специфични като указание е клинично значим, включва съответната анатомия и отразява по-точно общото ниво на функция на болния с АС [Calin A, 1994]. Той е създаден 6 години след DFI, което му дава предимството да се опре на опита с индекса на Dougados по отношение на избора на пунктовете и обема на въпросника [Ruof J, 1999c]. Въпросите, свързани със специфични движения са кратки и не се нуждаят от обяснение. Те специфично изключват използването на помощ или помощни средства [Calin A, 1994]. Едно от неговите предимства е скалата на отговорите. Използването на ВАС позволява повече промени от Likert тип скалата на отговори само с 3 категории. Посочва се, че BASFI е с по-висока чувствителност към промени (с нужната сензитивност да покаже подобрението във функционалната годност на болните от терапията), той е бърз и лесен за попълване и удовлетворява критериите, изискващи се за функционален индекс. Показал е превъзходството по отношение на дискриминативната си способност в клиничните опити с физикална терапия [Calin A, 1994; Ruof J, 1999c]. Отговорил е по-добре в сравнение с DFI и HAQ-S и при установяването както на подобрение, така и на влошаване при извършването на ежедневните функции в клиничен опит с НСПВС в швейцарска популация от болни [Ruof J, 1999b].

За изследване на функционалната годност използвахме индекса BASFI, поради доказаните му предимства, в комбинация с DFI.

Приложихме и специфичния за АС въпросник за оценка на здравето при спондилоартропатии HAQ-S [Daltroy LH, 1990] (приложение 24), произхождащ от HAQ, създаден в оригинал за оценка на РА [Fries JFI, 1980]. HAQ е пригоден за изследване на

увредите само на периферните стави при заболявания като РА и остеоартроза. Болестите, засягащи предоминантно аксиалния скелет създават различен тип функционални проблеми [Helliwell PS, 1991]. Затова са добавени 6 специфични пункта, изследващи активности, при справянето с които болните със спондилартропатия могат да изяват специфични затруднения [Daltroy LH, 1990]. В него отново е заложена Likert скала, поради което също отстъпва пред BASFI по отношение на отговора към промяна. Тези данни са от съществена важност при избора на средство за изследване в проучванията и в клиничната практика.

Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ) (приложение 25) е съпоставим с другите скали за функционална недееспособност, но обичайно не е използван често в клиничните изследвания. Поради съображения, че ще създадем голяма претрупаност, ако добавим и него към функционалната оценка, решихме да го изключим от нашето проучване.

В нашия анализ установихме голям обхват на резултатите от въпросниците, оценяващи функцията. Това отразява широкия спектър на изследваната от нас популация с АС. Очевидно е, че данните от оценените показатели включват пълния диапазон от възможни величини. Групирането на медианите им към средата на скалата внушава, че болните от българската популация имат значителни нарушения при изпълнение на ежедневните си функции. За сравнение, при изследване на 112 пациенти от Швейцария са намерени по-ниски средни скорове и стойности на медианата (BASFI mean 2.46, median 2.00; DFI mean 7.57, median 6.16; HAQ-S mean 0.54, median 0.42) [Ruof J, 1999b].

При оценката с BASFI в нашето проучване, установихме, че общият резултат на индекса има стойност  $\geq 4$  при 70% от цялата популация изследвани болни, което бележи умерени към тежки функционални нарушения. Малък дял (9.3%) от засегнатите лица не съобщиха за ограничения във функцията (BASFI < 1). Въпроси 5 („можете ли да станете от пода от легнало по гръб положение без помощ“), 8 („можете ли да погледнете през рамото си без да обръщате тялото си“) и 2 („можете ли да се наведете от кръста напред, за да вземете от пода химикал без помощно средство“) показаха най-влошени резултати. Това не е изненадващо, защото пунктовете с най-високи скорове са свързани със способността на пациентите да извършат лумбална флексия и цервикална ротация, което е типичния модел на физическа увреда и функционални ограничения при АС.

Тъй като и трите въпросника отразяват субективното мнение на пациентите за функционалните затруднения в ежедневието, потърсихме връзка с друга, изцяло произхождаща от гледната точка на болния оценка – обща оценка на болестната активност. Установихме отчетлива корелация между индексите за функционална оценка и самопреценката на пациентите за активността на болестния процес, което потвърждава добрата връзка между тяхното възприятие за активност и функционални ограничения.

Опитите да се определят физическите затруднения само с увреждането на гръбнака са непълни, тъй като значителна пропорция от болните с АС имат ангажиране на периферните стави [Calin A, 1987b]. Тяхното засягане от болестния процес дава своето отражение върху недееспособността. Dalyan и съавтори отчитат сигнификантна роля на периферния артрит за нарушенията във функционалния статус при пациентите с АС [Dalyan M, 1999]. Установено, че артритът на ставите на долните крайници оказва по-голям ефект върху резултатите във функционалните подгрупи, в сравнение с ангажирането на горните крайници, в това число и що се отнася до дейности като “достигане”. Принципно за АС е характерно по-рядкото възпалително ангажиране на ставите на горните крайници (34% участие на ставите на горните крайници, 57% - на долните крайници) [Abbott SA, 1994].

В нашия анализ оценката на периферния артрит беше обширно застъпена, поради факта за достоверно по-висока степен на болестна активност при наличието му, който потвърждаваме и ние с нашите резултати. Наличието на периферен артрит, който би могъл да бъде епизод от заболяването или да доведе до прогресивни ставни увреди, дава своето отражение и върху функционалния капацитет. Страдащите от АС, които имат засягане на долните крайници (коленни и тазобедрени стави) е по-вероятно да имат влошени функционални резултати. Това беше друго основание да разглеждаме двете групи болни поотделно и да ги съпоставим.

Процентът на болните с активен периферен артрит в нашето проучване беше 34%, сравним с данните от литературата за „периферна” болестна активност при 20 - 35% от случаите [Ward MM, 1999] и близък до установения от проф. Т. Андреев (27.70%) в неговия дисертационен труд [Андреев Т, 1986]. Коленните и тазобедрените бяха най-често засегнатите стави, потвърждаващо данни от предходни проучвания [Dalyan M, 1999; van der Linden S, 2005]. Установихме достоверно по-влошени резултати за средните стойности на BASFI и HAQ-S при съпътстващ синовит на една или повече периферни стави. Не намерихме сигнификантна разлика при изследването с DFI. Това поражда

извода, че наличието на артрит на периферните стави обуславя по-големи специфични проблеми и функционални ограничения при изпълнението на ежедневните дейности, дефинирани с BASFI и HAQ-S, в сравнение с изолирания спондилит. Получените от нас резултати подкрепят твърдението за по-добрите качества на BASFI, спрямо DFI [Calin A, 1994; Ruof J, 1999c], в случая и при отдиференцирането на разликите във функцията на тези две групи болни. Не е изненадващ факта за намерената разлика в резултатите за HAQ-S, защото в него са запазени осемте сфери от оригиналния въпросник, оценяващи функцията на периферните стави.

### **5.3. Полови различия в тежестта на АС**

Исторически, АС винаги се е считал за заболяване, което засяга главно мъжете, но съвременните проучвания сочат, че значителна пропорция от болните са жени, със съотношение мъже към жени достигащо 2-3:1 [Gran JT, 1985; Will R, 1990; Hill NFH, 1976; Calin A, 1988; Carbone LD, 1992; Kennedy LG, 1993; Masi AT, 1996; Gomez KS, 1997]. Нещо повече, тежестта на заболяването сред жените с АС е причина за значителни функционални ограничения [Stone M, 2005]. Често цитираното закъснение при диагностицирането на АС при голяма част от случаите се дължи на затрудненото разпознаване на заболяването при жените [Lee W, 2007].

Съществуват разлики между половете в изявата на АС [Lee W, 2007]. За по-пълното вникване в потенциалното влияние на пола като определящ фактор за тежестта на АС, ние преценихме за необходимо да охарактеризираме по-подробно половите различия при болестта. Сравнихме клиничните характеристики, рентгенографския скор за гръбнака mSASSS и функционалните резултати между мъжете и жените в крос-секционното проучване на 183 болни с различна давност на заболяването. Направихме и литературен обзор на предходните проучвания, съпоставящи клиничните и рентгенографските разлики между мъжете и жените с АС. Описаните от нас болни характеризират обширна кохорта страдащи от АС от съвременната ера и представените резултати внушават, че жените имат специфични прояви, които повлияват поставянето на диагнозата, избора на терапия и сочат потенциални разлики в изхода на болестта.

Обзорът на проучванията, сравняващи клиничните и рентгенографските характеристики при мъжете и жените с АС показва, че най-общо се наблюдава тенденция клиничния ход на заболяването да е сходен или по-лек при жените, въпреки че тези изводи в някои от анализите не са базирани на обективни доказателства.

Жените по-често имат болка в шията и периферните стави, която не кореспондира в съответни рентгенографски промени. Тежестта на рентгенографските увреди в торакалния и лумбалния гръбнак са по-леки при женския пол. Някои проблеми, свързани с методологични разлики в проучванията ограничават изводите, които могат да се извлекат от тях [Андреев Т, 1986; Андреев Т, 1998; Gran JT, 1985b; Will R, 1990; Doran MF, 2003; Calin A, 1999b; Jimenez-Balderas FJ, 1993; Eustace S, 1993].

Данните от прегледа на предходните изследвания показват, че жените имат по-често периферен артрит. В нашето проучване не намерихме разлика в дяловото разпределение на периферния артрит. Той беше изявен еднотипно при двата пола – при 34% от мъжете и 31% от жените. Липсваше значима разлика и относно HLA-B27 - позитивността и продължителността на заболяването. Не намерихме такава и по отношение на средната възраст при дебюта на заболяването, за разлика от съобщените данни от проф. Андреев за по-късно начало на АС при жените [Андреев Т, 1986].

От гледна точка на терапията, процентно преобладаваха жените, лекувани с НСПВС, докато сред лекуваните с БМАРЛ или anti-TNF агент по-голям беше дялът на мъжете, със статистическа значимост на разликата.

При анализирането на половите различия в клиничните параметри на болестната активност, установихме тенденция за по-висока средна стойност на BASDAI при жените, без разликата да достига статистическа значимост. Намерихме и тенденция да преобладава пропорцията на жените с болестна активност, определена чрез този индекс. Не установихме сигнификантна разлика в средните стойности на останалите показатели за активност.

Липсваше достоверна разлика в процентното съотношение между мъжете и жените със завишени острофазови реактанти СУЕ и СРП. При мъжете, боледувачи от АС, серумните нива на СРП бяха сигнификантно по-високи, в сравнение с жените. Изтъкнахме, че откриваме полова разлика и в серумната концентрация на TNF- $\alpha$ , която беше значимо по-висока при мъжете, страдащи от болестта, в сравнение с жените.

При мъжете установихме връзка между всички клинични параметри на болестната активност с двата острофазови реактанта. При жените, оценката на лекаря и пациента не показаха връзка със СУЕ и СРП. При двата пола отново най-силна пряка връзка намерихме за ASDAS със СУЕ и СРП, потвърждаващо добрите свойства на този индекс при отразяването на активното заболяване.

Функционалните ограничения, измерени с BASFI и другите два индекса за оценка на физическата функция не се различаваха достоверно между мъжете и жените

при унивариационния анализ. Жените имаха несигнификантно по-леко изразени промени в гръбначната подвижност, измерена с BASMI.

Като рентгенографски метод в нашето проучване приложихме mSASSS. Понастоящем mSASSS е избран от ASAS и OMERACT като предпочитано средство за измерване на структурните увреди и прогресията на болестта [van der Heijde, 2005a]. В синхрон с данните за по-леки рентгенографски промени при жените [Андреев Т, 1986; Calin A, 1999b; Lee W, 2007], установихме сигнификантно по-изразена тежест на структурните увреди на гръбнака при мъжете, съобразно рентгенографските данни. Относителният риск те да имат по-висока категория на mSASSS скората беше около 4 пъти по-голям, спрямо жените.

Фактът, че при мъжете има значимо по-тежки рентгенографски промени, независимо от сходната продължителност на болестта, поражда извода, че структурните увреди протичат с по-бърза еволюция при мъжкия пол. Тази находка, в съчетание с намерените повишените серумни нива на СРП и TNF- $\alpha$  при мъжете е от интерес, в контекста на възможна връзка между тях, въпреки една от хипотезите, че синдесмофитното формиране и нарастване протича по TNF- $\alpha$  независими механизми [Diarra D, 2007; Schett G 2007].

Нашето изследване потвърждава предшестващите данни за по-тежки рентгенографски увреди при мъжете в сравнение с жените, но ние внасяме допълнителен нюанс към тях с установения резултат, че жените имат по-големи функционални ограничения при умерено изразени рентгенови промени (mSASSS от 25 до 48). На пръв поглед изглежда, че има явно противоречие във факта, че въпреки сигнификантната разлика в тежестта на рентгеновите структурни промени при двата пола, функционалните резултати са сходни. Анализът на асоциациите на mSASSS скората с функционалните измервания при мъжете и жените показва, че рентгеновите промени имат сходна корелация с функционалните увреди при двата пола. Допълнителните многомерни анализи сочат, че при определена степен на рентгенографски изменения, която условно бихме могли да приемем за умерена (mSASSS от 25 до 48), жените съобщават за по-големи функционални ограничения. При по-нискостепенните (mSASSS < 24), както и при напредналите структурни гръбначни увреди - mSASSS > 48, бележеш наличието на изразени остеопролиферативни промени, не отчетохме полови различия във функционалните нарушения.

Не установихме различия във физическата функция при двата пола при неактивно заболяване и наличие на болестна активност, дефинирани с BASDAI.

В едно от проучванията си, Gran и съавтори [Gran JT, 1985b] установяват, че липсват разлики между мъжете и жените с АС по отношение на гръбначната подвижност. Ние също не намерихме значима разлика в аксиалния статус при двата пола. В друго изследване се посочва, че промените в подвижността на аксиалния скелет не могат да обяснят напълно наблюдаваните разлики във функцията [Dagfinrud H, 2005]. Необходимо е да се направи допълнението, че връзката между натрупването на рентгенографски структурни изменения на гръбнака и кореспондиращата функция при АС остава неясна. Естеството на асоциацията между рентгенографските увреди и нарушената функция е дискуссионно, защото тя претърпява динамични промени в хода на болестта. Несъответствието между тях понякога се дължи на наличието на периферен артрит или ентезит, които биха могли да бъдат епизод от заболяването. Например болните с артрит на ставите на долните крайници (коляното) страдат от по-тежка недееспособност [Robertson LP, 2004].

Патогенезата на разликите между мъжете и жените е неясна. Честотата на HLA-B27 при жените с АС е еквивалентна на тази при мъжете, като досега не е установена връзка на X хромозомата с предразположение към болестта [Hoyle E, 2000; Zhang G, 2004]. Въпреки това, в съвременното Tsui и сътрудници са описали пряка генетична разлика в хомоложния ген за анкилоза (ANKH) между мъжете и жените при заболяването [Tsui HW, 2005]. Бъдещите генетични проучвания биха могли да разкрият участието на повече гени в разпространението и тежестта на болестта.

В заключение, съществуват разлики в изявата на АС между двата пола. Важен и водещ е извода, че мъжете имат сигнификантно по-тежко изразени структурни увреди, изобразяващи се на рентгенография, независимо от сходната продължителност на заболяването. Жените пък са с по-влошена физическа функция за средното ниво на остеопролиферативни изменения. Всички тези резултати показват, че фенотипа на АС се различава между половете и това може да повлияе върху диагностицирането на болестта, както и върху избора и момента за започването на терапията.

#### **5.4. Връзка между болестната активност, структурната увреда на гръбнака и физическата функция при АС**

В нашето проучване изследвахме детайлно връзката между болестната активност, оценена с BASDAI, структурната увреда на гръбнака (mSASSS) и физическата функция (BASFI, DFI и HAQ-S-DI), тествайки хипотезата, че нивото на

структурната увреда и активността на болестния процес допринасят независимо за нарушението във физическата функция. Трябва да отбележим, че показателите за функция, които приложихме само отчасти обясняват нарушенията ѝ. Други потенциално допринасящи фактори за физическата недееспособност са възпалението на лигаментите, мускулите и ентезите. Ние не анализирахме тези мекотъканни увреди, тъй като се фокусирахме върху хроничните промени на гръбнака – ерозии, квадратизация на прешленните тела, склероза, синдесмофити и костни мостове, изобразяващи се на рентгенография, така че тяхното пропускане не би се отразило на основната ни цел.

Установихме връзка между функционалните ограничения на болните и рентгенографските промени, оценени по предните вертебрални ъгли на шийния и поясния гръбнак (mSASSS). Намерена беше отчетлива корелация между болестната активност и съобщената от пациентите функция чрез 3 функционални въпросника. В допълнение, GLM регресионните модели посочват, че активността на болестта (крос - секционно оценена BASDAI), структурната увреда (mSASSS) и възрастта са основните фактори, асоциирани с физическата функция при АС. По-силно значимо влияние върху функционалните нарушения оказва възпалителната активност, с породените от нея симптоми, в сравнение с костно - пролиферативните увреди на гръбнака.

Нашето проучване показва ясно, че при ниски нива на BASDAI (пациента не съобщава за оплаквания), структурните увреди са доминиращия фактор за нарушенията във физическата функция. Това е основание за регулярна оценка на промените в структурата на гръбнака с рентгенографско изследване и разработване на терапии, които повлияват формирането на синдесмофити. Ако медикаментозното лечение доведе пациента до пълна симптоматична ремисия, нарушението във физическата функция ще се дължи само на структурните увреди на гръбнака. Интересен е факта, че TNF-блокиращите медикаменти са изключително ефективни по отношение редуциране на болката, умората и сковаността и съобразно това подобряват физическата функция, измерена с BASFI и DFI [Landewe R, 2009]. Въпреки това, не е потвърдена ефективността им при потискане на формирането и растежа на синдесмофитите [van der Heijde D, 2008a; van der Heijde D, 2008d]. При тези обстоятелства, TNF-антагонистите не са в състояние да предотвратят развитието на част от необратимите загуби на функция при пациентите с АС. Това поражда хипотезата, че синдесмофитното формиране и нарастване се дължи на TNF - независими механизми [Diarra D , 2007; Schett G, 2007].

Резултатите от нашия анализ потвърждават хипотезата, че физическата функция, измерена чрез три различни въпросника, попълнени от пациентите (BASFI, DFI и HAQ-S), се определя от нивото на съобщената от тях болестна активност (BASDAI) и независимо от това, от степента на структурните увреди на поясния и цервикалния гръбнак. Подобни наблюдения вече са съобщени от Landewe и съавтори 2009г [Landewe R, 2009]. Това заключение силно наподобява на ситуацията при РА, където физическата функция е частично детерминирана от реверзибилните компоненти на болестта, като болестна активност и от части от необратимите (рентгенографската увреда) [Aletaha D, 2006]. В допълнение към това, нашите данни показват, че пола и продължителността на болестта нямат измерим и статистически значим ефект върху функцията, но с нарастването на възрастта се повишава относителния риск за увеличаване на ограниченията в ежедневните дейности. Разлика във възрастта от 10г. засилва функционалните затруднения на по-възрастните болни с 0.052. Увеличаването ѝ с 1г. крие риск за нарастване на ограниченията във функцията (BASFI) с около 5%, като този относителен риск е подчертано по-голям за болните над 40г. Това не е изненадващо, защото при по-голямата възрастова група болни се намесват и други потенциално допринасящи фактори за физическата недееспособност. Основните фактори, повлияващи структурните промени на гръбнака (mSASSS) са пола и възрастта, както и продължителността на заболяването.

BASDAI отразява симптомите, изявиени от пациента през последната седмица. Доказано е, че се променя в резултат на лечението с НСПВС [Van der Heijde D, 2005c] и особено под влиянието на TNF - блокиращи медикаменти [Braun J, 2002b], които повлияват значително също СУЕ и СРП. По аналогия с концепцията за обратимия и необратимия компонент на нарушението във физическата функция при РА, флукуациите в болестната активност обуславят обратимата загуба на функция [Drossaers-Bakker KW, 1999; Scott DL, 2003; Welsing PM, 2001]. mSASSS отразява предимно формирането на синдесмофити и костни мостове, които са структурни промени и са необратими. Той е предпочитан метод в клиничните проучвания [van der Heijde D, 2005a]. Тема, която би могла да бъде подложена на обсъждане е факта, че mSASSS оценя само част от гръбнака. Важни анатомични структури, като торакалния гръбнак и интерапофизарните стави, или ligamentum posterior, все още не подлежат на оценка. Вероятно това е свързано с факта, че промените в тези структури протичат съвместно с тези на местата, изследвани чрез mSASSS. При нискостепенни промени в mSASSS може да се наблюдават несъответстващо по-големи нарушения във физическата

функция, обяснението за което би могла да бъде неизмерената, но налична увреда на интерапофизарните стави [Landewe R, 2009].

Причината за факта, че рентгенографската скорова система mSASSS не отчита измененията в торакалния отдел се дължи на това, че в тази област на гръбнака оценката на структурните увреди е трудна и възпроизводимостта на резултатите не е добра [Vosse D, 2006]. Данните, публикувани от Braun и съавтори относно промените в торакалния гръбнак при МРИ, показват, че този сегмент е забележимо по-засегнат в сравнение с цервикалния и лумбалния гръбнак [Braun J, 2004]. Липсата на резултати за промените в гръдния сегмент би била критична, ако не бяхме намерили корелация между mSASSS и функционалните индекси, тъй като торакалните гръбначни промени също биха могли да обяснят редица функционални нарушения. Въпреки това ние установихме зависимост дори без наличието на данни за структурните промени в гръдния сегмент, като считаме, че ако имахме възможността да ги включим в оценката, намерените от нас резултати само щяха да се потвърдят.

В проучване на Landewe и съавтори [Landewe R, 2009], оценящо влиянието на въвличането на поясния и шийния отдел във възпалителния процес върху функционалните нарушения, е установен равностоеен принос на двете локализации. Интерпретацията на тази находка е, че нарушения функционален капацитет при пациентите без рентгенографски промени в поясния сегмент, но със засягане на цервикалния е сходно на противоположния тип промени. Интересен е факта, че не само синдесмофитите, но и другите промени: ерозии, склероза и квадратизация, допринасят за функционалните увреди.

Водещо място при определянето на болестния статус при АС освен оценката на функционалния капацитет и рентгенографския метод, има и измерването на гръбначната подвижност [Taylor HG, 1991].

Спиналната подвижност се засяга от острото възпаление на гръбначния стълб и сакроилиачните стави или от формирането на синдесмофити, междупрешленни мостове и анкилоза. Съществуват множество техники за измерване на различните компоненти на гръбначната подвижност, които са сигурни и валидизирани, но варират по отношение на отговор към промените [Haywood KL, 2004]. В нашето проучване приложихме широко възприетия Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) тъй като се счита, че компонентите му отразяват най-точно аксиалния статус и са чувствителни към промени [Jenkinson TR, 1994]. Установихме, че той корелира добре с

трите функционални индекса, най-слабо - с болестната активност (BASDAI) и значително с рентгенографските структурни промени (mSASSS).

Важно ограничение на проучванията в тази насока, е че те не вземат и не могат да вземат под внимание факта, че болните с АС често могат да се справят много добре със своите функционални увреди [Boonen A, 2001a; Boonen A, 2001b]. В резултат на това, те подценяват функционалните си нарушения в средствата за тяхната оценка. Затова по-често асоциацията между mSASSS (който е обективно измерване на увредата) и BASFI/DFI е подценена, отколкото надценена и истинската връзка може и да е по-силна. Необходимо е да се уточни, че липсата на корелация между mSASSS и BASFI/DFI при високите степени на BASDAI, която установихме, не означава, че при тези обстоятелства рентгенографският скор вече не допринася за функционалните нарушения. Подобен аргумент, отнасящ се за mSASSS (при максимален скор 72), е че това не винаги е равностойно на пълна анкилоза, тъй като той не включва гръдния отдел на гръбнака, който би могъл да допринесе за значителна допълнителна загуба на физическа функция [Landewe R, 2009].

Възможно повлияване на връзката между физическата функция, болестната активност и рентгенографските структурни промени, могат да имат продължителността на заболяването, възрастта и пола. Функционалните увреди (BASFI, DFI и HAQ-S) могат да нараснат с възрастта, а освен това АС е предоминантно заболяване при мъжете, с по-тежък ход и последици при тях в сравнение с жените [Garrett S, 1983]. Въпреки това, ние не намерихме връзка между давността на болестта, пола и функционалната годност на болните, оценена с трите функционални индекса. Установихме, че възрастта, пола и продължителността на заболяването са статистически значими фактори за степента на структурни увреди, оценени с mSASSS. Всички изложени данни трябва да бъдат приети с уговорката, че приложихме крос - секционен подход при анализите.

За предпочитане е проспективното проследяване на пациентите с АС в ранните фази на болестта и наблюдението на развитието на гръбначните деформации. От друга страна, някои автори не намират връзка между рентгенографските увреди и давността на болестта, възрастта при диагностицирането, или острофазовия отговор при такива проспективни проучвания [Averns HL, 1996]. В предходни анализи Boonen и съавтори [Boonen A, 2004] заключават, че липсва промяна в съобщеното от пациентите здравословно състояние за период от 4 години. В дълготрайното проспективно кохортно проучване OASIS, в което пациентите са проследени през всеки два месеца за

първите две години и след това ежегодно, средния BASDAI не претърпява промени ( $st\beta = 0.007$  (95% CI, -0.013 до 0.027)), поради което вярваме, че крос-секционния подход, който ние приложихме е оправдан.

Връзката между физическата функция, активността на болестта и структурната увреда при АС е по-сложна. Интересът към изследването ѝ нарасна след разкриването на данни, че anti - TNF- $\alpha$  агентите, които водят до симптоматично и функционално подобрене не възпрепятстват новото костно формиране. Тези наблюдения хвърлят съмнение върху хипотезата, че възпалението и анкилозата са свързани [van der Heijde D, 2008a; van der Heijde D, 2008b; van der Heijde D, 2009a]. От друга страна, част от проучванията, включващи приложението на магнитно-резонансна техника, описват асоциация между наличието на костно-мозъчен едем в областта на прешленните ъгли на МРИ и последващо развитие на синдесмофити в кореспондиращите зони на конвенционална рентгенография след 2 - годишно проследяване [Baraliakos X, 2008; Maksymowych WP, 2009b; van der Heijde D, 2008c; Chiowchanwisawakit P, 2009]. Това е в подкрепа на становището за известна връзка между възпалението и анкилозата.

В заключение, този анализ ясно доказва, че самооценката на пациента за неговата физическа функция е зависима не само от симптомите, които той изявява (болестна активност), но също и от степента на структурните увреди. Оптималното лечение на АС би следвало да включва не само стратегии, целящи облекчаване на болката, сковаността и умората. Необходима е терапия, която е специфично насочена към формирането и развитието на остеопролиферативните увреди.

Нарушената функция е основен компонент от възприятието на болния за неговото заболяване и следва да бъде ключов фактор при изграждането на терапевтичните стратегии [Guillemin F, 1999]. Социоикономическите последици от функционалната нетрудоспособност са тежки [Ward MM, 1998]. Загубите както за болния така и за обществото изискват изследване на функцията с точни и сигурни измервания [Guillemin F, 1999].

За да формираме математически модели, които биха могли да се използват за прогнозиране, проведохме множествен линеен анализ, респективно конструирахме множествени логистични регресионни модели на основните фактори, влияещи върху физическата функция, измерена с всеки един от индексите BASFI, DFI и HAQ-S, като потенциалното множество от фактори включваше болестната активност (BASDAI), рентгенографските структурни увреди на гръбнака (mSASSS), гръбначната подвижност (BASMI), пола, възрастта, продължителността на болестта, СУЕ и СРП. По този начин

получихме формули, чрез които могат да се изчислят функционалните индекси, когато са известни параметрите, участващи в уравненията. Те са оригинална наша разработка.

Проведеният множествен линеен анализ показва, че може да се изчисли очакваната стойност на BASFI, когато се знаят стойностите на BASDAI и BASMI, както следва:

$$\mathbf{BASFI = -0.237 + 0.722* BASDAI + 0.381* BASMI}$$

Очакваната стойност на HAQ-S може да се изчисли по следната формула:

$$\mathbf{HAQ-S = -0.042 + 0.151* BASDAI + 0.076* BASMI}$$

Имайки пред вид нашето заключение, че рентгенографската структурна увреда на гръбнака е също независим фактор, който допринася за обяснението на функционалните нарушения, при използването на множествения линеен регресионен анализ бихме могли да включим и променливата mSASSS. Това всъщност няма да промени значимо точността на прогнозите, така че формулите, които създадохме са опростени, съдържат два индекса, които са лесни за изпълнение от пациента и клинициста. Освен това mSASSS, както беше изтъкнато, не търпи бързи динамични промени при серийно проследяване и не е препоръчително проследяването му през срок, по-кратък от 2 години.

Получените математически модели биха могли да намерят практическо приложение за изчисляване на функционалните показатели при съответната промяна в болестната активност и аксиалния статус, както и при налични данни само за тези параметри.

Що се отнася до функционалния индекс на Dougados (DFI), създадохме четири множествени логистични регресионни модела. Те дават възможност когато се появи нов болен с АС, да се изчисли вероятността той да бъде отнесен към субскора на  $DFI \leq 17$  или  $DFI 18+$ , като се знаят стойностите на факторите, съдържащи се в различните формули. Моделите показаха голям процент на правилно класифициране. От посочените резултати за точност на разпознаване се вижда, че на това условие отговаря последния модел (точност на разпознаване 75.3%). От друга страна първия модел и формираното от него уравнение е с най-малък брой участващи фактори – един показател (BASMI) и е «икономичен» модел. Понятието икономичен модел има и друг аспект. Той е свързан с цената на информацията за факторите в модела. Естествено е да

се предпочита модел, в който участват променливи, за които получаването на информация е много евтино. В случая оценяването на аксиалния статус чрез BASMI е бързо и лесно изпълнимо от клиницистите изследване, състоящо се от пет измервания.

### **5.5. Оценка на промяната в индексите за болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на отговора към терапията чрез критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия.**

В нашето проучване проследихме проспективно различни по лечение групи болни, за да установим повлияването на активността, функцията и гръбначната подвижност от различните класове фармакологични средства, които се използват при АС. Отговорът към терапията беше оценен с критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия, както и чрез възприетите величини за подобрене на промените в скората ASDAS.

Лекуваните с НСПВС 25 болни с АС (37.9%) показаха значимо понижаване на серумните нива на СРП, без съществена промяна в оценената от пациентите и лекаря активност на заболяването, измерена с BASDAI, общата оценка на ВАС и ASDAS, калкулиран със СУЕ и СРП. Отчетено беше влошаване на физическата функция за времеви интервал от 12 месеца, което достигна сигнификантност при измерването ѝ с DFI и показва само такава тенденция при сравнението на общия резултат за BASFI. Промяната в BASMI отбелязва несигнификантно задълбочаване на нарушенията в подвижността на аксиалния скелет.

При нисък процент от болните се регистрира подобрене само по отношение на ASAS20 и ASAS5/6, но нито един от болните не достигна ASAS40 и критериите за частична ремисия. При изследване на подобренето чрез промяната в ASDAS, в групата на лечение с НСПВС установихме клинично значимо подобрене, определено въз основа на ASDAS-ESR  $\Delta \geq 1.1$  само при 1 болен (4%). Голямо подобрене не регистрирахме при нито един от случаите и с двете формули на ASDAS. Чрез ASDAS-CRP не установихме и промяна  $\Delta \geq 1.1$ .

НСПВС се считат за относително безопасни за болните с АС, въпреки че до известна степен риска от кардиоваскуларни, гастроинтестинални и бъбречни увреди е повишен в тази популация [Braun J, 2011a].

Основното предизвикателство е, че все още не е ясно дали ключовата стойност на BASDAI „4” е полезна при класифициране на пациентите като отговарящи или

неотговарящи на терапията с НСПВС. Остават открити и въпросите дали НСПВС трябва да се приемат продължително независимо от симптомите от всички (дори и асимптомните) болни, за да се предотврати новото костно формиране, дали продължителната терапия с НСПВС е безопасна, дали рисковите пациенти могат да бъдат идентифицирани и как да стане това в клиничната практика [Braun J, 2011a].

Получени са доказателства, че НСПВС са ефикасни за облекчаване на болката и сковаността при пациентите с АС [Escalas C; 2010], както при краткотраен, така и при дълготраен период на лечение [van der Heijde D, 2005c; Sieper J, 2008]. Ефикасността е до голяма степен частична, доза - зависима [van der Heijde D, 2005c]. Данните от едно малко и краткотрайно проучване не установяват ефект върху гръбначното възпаление, оценено чрез МРИ [Jarrett SJ, 2009], но се доказва предимството на продължителната терапия при превенцията на новото костно формиране [Wanders A, 2005b]. Коксидите са безопасни за краткотрайно лечение дори и при пациенти с ВЧЗ [El Miedany Y, 2006]. ASAS препоръчва следващата стъпка в клиничните проучвания да бъде в насока събиране на информация за това какъв да бъде режима на прием на НСПВС [Dougados M, 2011].

Болните на лечение с БМАРЛ, които проследихме бяха малко на брой, 14 (21.2%). Те също не демонстрираха съществена промяна в резултатите от оценката за активност на болестта, функционалния капацитет, като подвижността на гръбнака показва несъществено влошаване.

ASAS20, 40 и ASAS5/6 достигнаха малък дял от болните и отново не беше регистрирана частична ремисия при нито един пациент. Клинично значимо подобрене  $\Delta \geq 1.1$ , дефинирано с ASDAS-ESR и ASDAS-CRP при случаите на лечение с БМАРЛ, достигна само 1 болен. В тази група регистрирахме голямо подобрене ( $\Delta \geq 2.0$ ) също само при 1 болен, само въз основа на ASDAS-ESR.

След последния обзор Cochrane [Chen J, 2005] има още две нови проучвания за sulfasalazine [Braun J, 2006c; Braun J, 2011b], но експертите не смятат, че те предоставят нова информация, която да даде основания за промяна в съществуващото становище. Резултатите от първото проучване, което е проведено главно при болни с ранен СпА са противоположни [Braun J, 2006c], докато в head-to-head проучването срещу etanercept няма плацебо група [Braun J, 2011b]. Най-общо казано, не може да се изключи частичен положителен ефект на sulfasalazine, който е доста ограничен [Стоилов Р, 1991]. Затова не могат да бъдат дадени строги препоръки в подкрепа на неговото приложение, но ревматолозите могат да направят опит за лечение със sulfasalazine за кратък период, обичайно не повече от 4 месеца, след който по-нататъшен успех е малко вероятен [Braun

J, 2011a]. Болшинството от проучванията доказват известна ефикасност на sulfasalazine при периферен спондилоартрит и при профилактиката на предния увеит. В активното сравнително проучване etanercept е показал по-голяма ефикасност [Braun J, 2011b]. Липсва друга причина, освен икономическа, за препоръчване на задължителното използване на конвенционално БМАРС при АС преди anti - TNF терапията [Braun J, 2011a].

Резултатите относно methotrexate са все още много ограничени и въз основата на базата данни не могат да бъдат дадени положителни препоръки. След последния обзор Cochrane [Chen J, 2006] има едно ново открито проучване с висока доза methotrexate, приложен подкожно [Haibel H, 2007], което отново не демонстрира ефект при болните с аксиално заболяване. Болшинството ревматолози прилагат methotrexate при пациенти с преобладаващо периферен СпА, но липсват базирани на доказателства препоръки в подкрепа на това [Braun J, 2011a].

От проследените от нас 66 болни, при 27 (40.9%) беше включена терапия с adalimumab или etanercept. Биологичното лечение с TNF - блокиращи агенти показва сигнификантно подобрение на физическата функция, благоприятно повлияване на клиничните параметри за активност, измерени с всички използвани в проучването индекси и ВАС, както и на възпалителните биомаркери. Наблюдавана беше тенденция за повишаване на обема на движения на аксиалния скелет. Тези данни за значително подобрение по отношение на симптомите на болестта и лабораторните показатели са в синхрон с резултатите от предходни проучвания на български автори [Тончева А, 2005; Димов Д, 2003].

Повече от половината от пациентите достигнаха ASAS20 и ASAS5/6, 48% изпълниха ASAS40 и при 1/3 от болните се регистрира частична ремисия. Клинично значимо подобрение, дефинирано като промяна в ASDAS скоровете, изчислени с двата възпалителни биомаркера СРП и СУЕ достигнаха над 60% от лекуваните с анти - TNF медикаменти. Голямо подобрение (ASDAS  $\Delta \geq 2.0$ ) регистрирахме при 37 - 48% от тях.

Становището за употребата на тези медикаменти е тясно свързано с новата промяна в препоръките за anti - TNF терапия при АС [van der Heijde D, 2011] (приложение 27).

След последния систематичен обзор [Zochling J, 2006a], има много нови проучвания относно анти - TNF терапията. Освен infliximab и etanercept, adalimumab [van der Heijde D, 2006] и golimumab [Inman RD, 2008] също са доказали своя ефект. Получени са съществени данни за резултатите, съобщени от пациентите [Braun J, 2007a]. Те доказват, че болните с

напреднало заболяване [van der Heijde, 2008e] също се повлияват успешно, но тези с ранно [Haibel H, 2008] и много ранно [Barkham N, 2009] заболяване имат много по-голям ефект. Делът на съобщаваната ремисия е над 50% след 16 седмица [Barkham N, 2009] при пациентите с възпалителна болка в гърба [Braun J, 2010a] с давност под 3 години (средна 15 месеца) и сакроилиит на МРИ, но не и на рентгенография. Трябва да се отбележи, че болшинството от пациентите в тези проучвания не изпълват модифицираните Ню Йоркски критерии за АС.

Данните от обширен регистър сочат, че броя на пациентите с АС, които не спират anti - TNF терапията поради неефикасност или странични ефекти, а я продължават по-дълго време е по-голям, в сравнение с болните от РА [Heiberg MS, 2008]. Има доказателства, че ефикасността на anti - TNF терапията се запазва за няколко години [van der Heijde D, 2009c; Davis JC, 2008; Braun J, 2008].

Гръбначното възпаление, оценено с МРИ се подобрява значително след anti - TNF терапията [Braun J, 2006b]. Рентгенографската прогресия (главно новото костно формиране) не се потиска [van der Heijde D, 2008b], но също няма доказателства, че формирането на синдесмофитите се ускорява [Braun J, 2011a].

Наличните медикаменти от тази група имат сходна ефикасност върху мускулоскелетните прояви, но различна ефикасност при клинично проявено ВЧЗ [Braun J, 2007b]. В този случай моноклоналните антитела имат предимство пред разтворимия протеин (infliximab е одобрен както за болестта на Crohn, така и за улцерозния колит, adalimumab за болестта на Crohn, все още няма данни за golimumab). Няма достатъчно доказателства за разликите по отношение на острия преден увеит [Braun J, 2005a]. Наличието или липсата на псориазис не обуславя разлики по отношение на ефикасността върху мускулоскелетните симптоми [Braun J, 2010b].

Има доказателства, че anti - TNF терапията подобрява признаците и симптомите на периферен артрит и ентезита [Rudwaleit M, 2010; Dougados, 2010].

В препоръките на ASAS от 2010г. за първи път е застъпена темата за преминаване към алтернативен TNF - инхибитор при неуспех от предходен, поради получените резултати от няколко проучвания, показващи ефект в значителна степен [Cantini F, 2006; Coates LC, 2008; Pradeep DJ, 2008]. Във феномена преустановяване на терапевтичния отговор (вторични нон - респондери) участва формирането на антитела [de Vries MK, 2007; de Vries MK, 2009] и тези пациенти имат по-голям потенциал за отговор към втори TNF - блокер, в сравнение с първичните нон - респондери.

В днешно време е възприето становището, че няма доказателства за ефикасността на другите биологични терапии. То е базирано на две проучвания за rituximab и abatacept, които не показват задоволителен отговор при пациенти, които са с неуспех от терапията с TNF - блокери [Song IH, 2010a; Song IH, 2010b]. Отговора към rituximab при TNF - наивни пациенти с АС изисква по-нататъшни проучвания [Song IH, 2010a].

Някои експерти изтъкват важността на упражненията и редовната физиотерапия при пациенти с АС, които са на терапия с TNF - блокери, но все още наличната литература по тази тема е недостатъчна [Colina, 2009].

Получените от нас резултати потвърждават най-голямата ефикасност на лечението с TNF - инхибитори както по отношение на симптомите на заболяването: болка, скованост, умора (които са компоненти от съвкупните индекси за болестната активност), така и на функцията и възможността за справяне с ежедневните дейности. При тази група болни дори се забелязва тенденция за подобрене в аксиалния статус въз основа на измерванията на гръбначната подвижност (BASMI).

При терапия с TNF - блокиращи агенти регистрирахме най-висок дял на болните, достигнали подобрене. Критериите за отговор ASAS20 изпълниха 63% от случаите, лекувани с etanercept или adalimumab, ASAS40 достигнаха 48.1%, ASAS5/6 – 59.3%, а парциална ремисия - 33.3% (критерии на ASAS за частична ремисия). Изучаването и приложението на по-ефективните (скъпо - струващи) TNF - блокери налага по-добро измерване на резултатите от проучванията. В това отношение, ASAS40 и ASAS5/6 са по-точни критерии в допълнение към ASAS20 [Brandt J, 2004]. Следва да подчертаем, че в групите болни, лекувани с НСПВС и БМАРЛ, броя и пропорцията на случаите, достигнали ASAS5/6 бяха много малки и нито един от пациентите на лечение с НСПВС не успя да достигне 40% подобрене и 2 единици на скалата 0 - 10, поне в трите сфери на оценка, без влошаване в останалата сфера [Brandt J, 2004]. И в двете групи липсваха болни, при които глобалната оценка на пациента, болката, функцията и възпалението да не надвишават стойност 2 единици във всяка от тези сфери на скала от 10, което е изискване за частична ремисия [Anderson JJ, 2001].

При изследване на подобренето чрез промяната в ASDAS скората, който дава много добра информация за състоянието на болестната активност в дадена точка от време, също беше очевиден контраста между незначителния дял на болните лекувани с НСПВС и БМАРЛ, достигнали клинично значимо подобрене, спрямо високата пропорция на лекуваните с анти - TNF агенти. Голямо подобрене в ASDAS отчетохме

почти изключително при пациентите на TNF - блокираща терапия, което потвърждава, че тя действително работи и удовлетворява повечето от нашите терапевтични цели.

### **5.6. Перспективи за изследователската работа в областта на АС и СпА в международен план и предвиждан прогрес от изследванията**

Напредъкът в генетиката без съмнение ще идентифицира допълнителни болесто-асоциирани гени, докато точното картиране на гените ще установи техните основни вариации, свързани с болестта, като встъпление към бъдещи изпитвания на функцията им. Предвиждат се обширни проучвания на геномните асоциации, последвани от мета - анализи, за да се постигне необходимата доказателствена стойност при идентифициране на гените с относително умерени ефекти (OR 1.2). Това изисква множество базирани на микро - анализи генотипни технологии за изучаване на единичните нуклеотидни полиморфизми в комбинация с генетични чипове, позволяващи оценката на голям брой маркери по протежение на целия геном ( $\geq 500\ 000$  единични нуклеотидни полиморфизми). Точното определяне на генетичните асоциации ще благоприятства разбирането на патофизиологията и ще даде ход на нови направления в лечението, както е илюстрирано чрез откритието на асоциацията на болестта с ERAP1 и IL-23R. Вероятно ще бъдат изследвани количествените признаци, като рентгенографска прогресия, в проучвания с мултицентрови кохорти, където пациентите ще бъдат стриктно фенотипизирани. Това ще идентифицира прогностичните биомаркери и ще благоприятства проучванията на болестомодифициращите терапии чрез подбора на пациенти с „бърза прогресия”. Очаква се бърз напредък в изучаването на ролята на IL-23, IL-17 и IL-6 и това се базира на продължаващите анализи с животински модели и оценка на отговорите към прицелните терапии при човешкото заболяване. Последващото изясняване на връзката между възпалението и анкилозата ще спомогнат за оптималното лечение. Ако реално възпалението е главният отключващ фактор за репаративните отговори, тогава ще има силен аргумент в полза на ранното и агресивно противовъзпалително лечение. В противоположност, ако възпалението и репаративният процес се отключват от общ фактор, но се осъществяват чрез съвършено независими пътища, ще трябва да бъдат създадени нови терапевтични подходи, насочени към ексцесивната репарация, с цел ефективно повлияване на естествения ход на болестта. Тези насоки намират място до голяма степен в прогностичните проучвания, целящи да установят клиничните,

образните и серологичните биомаркери, които имат висока предсказваща стойност за рентгенографската прогресия, така че рисковите болни да се идентифицират по-бързо и лесно [van der Heijde D, 2010].

## ИЗВОДИ

1. Сред българската популация с АС процентно преобладават болните с активност на заболяването, въпреки провежданата медикаментозна терапия с различни групи фармакологични средства.
2. Съпътстващият активен периферен артрит обуславя достоверно по-висока болестна активност, в сравнение с изолирания спондилит. Периферният артрит дефинира наличие на активност на болестния процес, измерена с ASDAS. Средните стойности на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП са по-високи при „периферна” болестна активност, а функционалните резултати са по-влошени.
3. ASDAS има по-добра клинична стойност и приложимост при оценката на болестната активност, в сравнение с BASDAI. BASFI е с по-добри качества от DFI.
4. При жените с АС има тенденция към по-висока болестна активност, дефинирана с BASDAI, като е налице и тенденция процентно да преобладава дела на пациентите с активно заболяване от женски пол ( $BASDAI \geq 4$ ). Серумните нива на СРП са сигнификантно по-високи при мъжете, в сравнение с жените. Като цяло, функционалните нарушения са съизмерими при двата пола, но при умерено изразени рентгенографски структурни увреди, жените са с по-влошена физическа функция.
5. Структурните увреди на гръбнака протичат с по-бърза еволюция при мъжкия пол, което се потвърждава от сигнификантно по-тежките рентгенографски промени при мъжете, в сравнение с жените, въпреки сходната продължителност на болестта. Това заключение, в съчетание с намерените повишените серумни нива на СРП и  $TNF-\alpha$  при мъжете е от интерес, в контекста на възможна връзка между тях.

6. СУЕ и СРП не са полезни биомаркери за оценката на болестната активност при АС. Те имат относително ниска положителна предиктивна стойност при дефинирането ѝ.
7. Серумната концентрация на TNF- $\alpha$  не отразява болестната активност при българската популация болни с АС и не е полезен биомаркер за оценката ѝ. Значимо по-високи серумни нива на TNF- $\alpha$  имат мъжете, страдащи от болестта, в сравнение с жените.
8. Физическата функция се определя от нивото на болестна активност и независимо от това, от степента на структурната увреда на гръбнака. Болестната активност повлиява по-силно функционалните нарушения, в сравнение с необратимите увреди в структурата на гръбнака, които се обективизират рентгенографски. Полът и продължителността на болестта нямат значим ефект върху физическата функция, но възрастта е фактор, който я повлиява.
9. Върху рентгенографските структурни промени на гръбнака значимо влияние оказват биологичните фактори пол и възраст, както и продължителността на заболяването. При мъжете има около 4 пъти по-висок относителен риск за по-изразени рентгенографски структурни увреди, спрямо жените.
10. НСПВС водят до значимо понижение на серумните нива на СРП на 12 месец от терапията. Не настъпва демонстративно симптоматично подобрене (ASDAS), затрудненията при справянето с ежедневните дейности нарастват и незначимо се задълбочават нарушенията в подвижността на аксиалния скелет.
11. Лечението с БМАРЛ - Sulfasalazine и Methotrexate не променя съществено болестната активност, функционалния капацитет и подвижността на аксиалния скелет на болните от АС.
12. Биологичното лечение с TNF - блокиращите агенти Adalimumab и Etanercept сигнификантно подобрява физическата функция и болестната активност, възпалителните биомаркери СУЕ и СРП се понижават. Наблюдава се тенденция към повишаване на обема на движения на аксиалния скелет на 12 месец от терапията.
13. Болните, лекувани с TNF блокиращи агенти демонстрират сигнификантно най-висок процент на подобрене, отчетено с критериите за отговор към терапията на ASAS и промяната в скората ASDAS, за разлика от ниския дял на пациентите, изпълващи част от критериите за подобрене, при лечение с БМАРЛ и НСПВС.

## **ПРИНОСИ**

### ***Методични***

1. За първи път в ревматологичната практика у нас са приложени препоръчаните от международната експертна група ASAS средства за оценка на болестната активност, физическата функция, рентгенографската структурна увреда на гръбнака, метрологичния индекс за изследване на аксиалния статус, критериите за отговор към терапията на ASAS, както и критериите за подобрене съобразно промяната в ASDAS.

### ***Научно - приложни***

1. Определена е ползата от изследването на TNF- $\alpha$  като възпалителен биомаркер при АС в ежедневната клинична практика. Намерени са полови различия в серумните нива на TNF- $\alpha$  при българската популация болни с АС, които са значимо по-високи при мъжете, в сравнение с жените, за разлика от контролната група здрави лица. Тази находка има оригинален характер.
2. Оценена е ефикасността на лечението с различни групи фармакологични средства чрез промяната в болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност, както и чрез критериите за подобрене при болните от АС, което е от полза за клиничната практика.
3. Създадени са математически модели за изчисляване на BASFI, HAQ-S и категорията на DFI при АС, които могат да намерят приложение в ежедневната клинична практика, а също и да се използват за прогнозиране. Те са наша оригинална разработка.

### ***Научно - теоретични***

1. Изследвани са половите различия в клиничните характеристики, рентгенографските структурни увреди и функционалните резултати със съвременни методи за оценка при болни с АС от българската популация.
2. Изследвана е връзката на физическата функция при АС за българската популация от болни с обратимите и необратимите компоненти на нарушението

й: болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака. Оценено е допълнителното влияние на ко-фактори като възраст, пол, продължителност на заболяването върху функционалните нарушения.

3. Формулирани са рисковите фактори, повлияващи физическата функция и рентгенографските структурни увреди при АС.

***Приноси с потвърдителен характер***

1. Определена е чувствителността, специфичността и положителната предиктивна стойност на СУЕ и СРП за измерване на болестната активност при българската популация болни с АС, като е посочена ползата от двата острофазови реактанта в клиничната практика.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение 1. Възпалителна болка в гърба, съгласно ASAS.** Да се прилагат при пациенти с хронична болка в гърба. [Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68;784-8].

- Възраст при дебюта < 40г.
- Постепенно начало
- Подобрене от раздвижване
- Липса на подобрене от покой
- Нощна болка (подобрене след ставане от сън)

*Чувствителност: 79.6%; Специфичност 72.4%*

**Критериите са изпълнени, ако са налице поне четири от пет параметъра.**

**Приложение 2. Критерии на Calin за възпалителна болка в гърба** [Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613-4].

- Възраст при дебюта < 40г.
- Болка в гърба с продължителност > 3 мес.
- Постепенно начало
- Съчетание със сутрешна скованост
- Подобрене от раздвижване

**Критериите на Calin са изпълнени, ако са налице поне четири от пет параметъра.**

**Приложение 3. Берлински критерии за възпалителна болка в гърба** [Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78]. Да се прилагат при пациенти с хронична болка в гърба (> 3 мес.).

- Сутрешна скованост > 30 мин
- Подобрене от раздвижване, но не и от покой
- Събуждане през втората половина на нощта поради болка в гърба
- Редуваща се глутеална болка

**Критериите са изпълнени, ако поне два от четирите параметъра са налице.**

**Приложение 4. Класификационни критерии на ASAS за аксиален SpA при пациенти с болка в гърба  $\geq 3$  месеца и възраст при началото < 45г.**

Сакроилиит от образно изследване* плюс $\geq 1$ признак на SpA#	или	HLA-B27 плюс $\geq 2$ други признаци на SpA#
---	-----	--

<p># Признаци на SpA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Възпалителна болка в гърба</li> <li>• Артрит</li> <li>• Ентезит (пета)</li> <li>• Увеит</li> <li>• Дактилит</li> <li>• Псориазис</li> <li>• Болест на Crohn/колит</li> <li>• Добър ефект от НСПВС</li> <li>• Фамилна анамнеза за SpA</li> <li>• HLA-B27</li> <li>• Повишен СРП</li> </ul>	<p>* Сакроилиит от образно изследване</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активно (остро) възпаление на МРИ, високо суспектно за сакроилиит асоцииран със SpA</li> <li>• Сигурен рентгенографски сакроилиит съгласно модифицираните NY критерии</li> </ul>
---	---

**Критериите на ASAS за класифициране на аксиалния спондилоартрит (да се прилагат при болни с хронична болка в гърба и възраст при началото на болката в гърба < 45 години)** [Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83].

**Приложение 5. Спецификация на понятията използвани в критериите за класификация на аксиалния спондилоартрит на ASAS.**

Клинични критерии	Определение
Възпалителна болка в гърба	Съгласно експертите: наличие на четири от следните пет параметри: (1) възраст при дебюта < 40г., (2) постепенно начало, (3) подобрене при раздвижване, (4) липса на подобрене в покой, (5) нощна болка (подобряваща се след раздвижване).
Артрит	Предшестващ или наличен активен синовит, диагностициран от лекар
Фамилна анамнеза	Наличие у родственици по първа или втора линия на всяко едно от следните: (а) анкилозиращ спондилит, (б) псориазис, (в) увеит, (г) реактивен артрит, (д) възпалително чревно заболяване
Псориазис	Предшестващ или наличен псориазис, диагностициран от лекар
Възпалително чревно заболяване	Предшестваща или налична болест на Crohn или улцерозен колит, диагностицирани от лекар
Дактилит	Предшестващ или наличен дактилит, диагностициран от лекар
Ентезит	Ентезит на петата: предшестваща или настояща спонтанна болка или чувствителност при изследване на залавното място на Ахилово сухожилие или плантарната фасция за калканеуса.
Преден увеит	Предшестващ или наличен преден увеит, потвърден от офталмолог.
Добър отговор към НСПВС	Болката в гърба отзвучава напълно или се облекчава в рамките на 24-48ч. след пълна доза НСПВС.
HLA-B27	Положителен тест, съобразно стандартните лабораторни техники.
Повишен СРП	СРП над горната граница на нормата в комбинация с болка в гърба, след изключване на други причини за повишена серумна концентрация на СРП.
Сакроилиит на рентгенография	Двустранен 2-4 стадий или едностранен 3-4 стадий, съобразно модифицираните New York`ски критерии.
Сакроилиит на МРИ	Активни възпалителни лезии на сакроилиачните стави със сигурни данни за едем на костния мозък/остеит, суспектни за сакроилиит, асоцииран със спондилоартрит.

СРП, С-реактивен протеин; HLA, човешки левкоцитен антиген; НСПВС, нестероидни противовъзпалителни средства.

## Приложение 6. Класификационните критерии на ASAS за периферен СпА.

### Артрит или Ентезит или Дактилит

#### Плюс $\geq 1$ от:

- Псориазис
- Възпалително чревно заболяване
- Предшестваща инфекция
- HLA-B27
- Увеит
- Сакроилиит при образно изследване (рентгенографии или МРИ)

или

#### Плюс $\geq 2$ от останалите:

- Артрит
- Ентезит
- Дактилит
- ВЧЗ в миналото
- Положителна фамилна анамнеза за SpA

Критериите са приложими за пациентите с периферен артрит (обичайно предимно на долните крайници и/или асиметричен артрит), и/или ентезит, и/или дактилит. [Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31]

**Приложение 7. Определение на характеристиките на SpA, използвани в класификационните критерии на ASAS за периферен SpA**

<b>Прояви на SpA</b>	<b>Определение</b>
<i>Включващи критерии:</i>	
<b>Артрит</b>	Наличен периферен артрит, съвместим със SpA (обичайно асиметричен и/или предоминантно засягане на долните крайници), диагностициран клинично от лекар.
<b>Ентезит</b>	Наличен ентезит, диагностициран клинично от лекар
<b>Дактилит</b>	Наличен дактилит, диагностициран клинично от лекар
<i>Допълнителни прояви на SpA:</i>	
Възпалителна болка в гърба в миналото*	Възпалителна болка в гърба в миналото, съобразно мнението на ревматолога
Артрит	Настоящ или предшестващ периферен артрит, съвместим със SpA (обичайно асиметричен и/или предоминантно засягане на долните крайници), диагностициран клинично от лекар.
Ентезит†	Ентезит: настояща или предшестваща спонтанна болка или чувствителност при изследване на ентезите
Увеит	Предшестващ или наличен преден увеит, потвърден от офталмолог
Дактилит	Предшестващ или наличен дактилит, диагностициран от лекар
Псориазис	Предшестващ или наличен псориазис, диагностициран от лекар
ВЧЗ	Предшестваща или налична болест на Crohn или улцерозен колит, диагностицирани от лекар
Предшестваща инфекция	Уретрит/цервицит или диария, предшестваща с 1 месец началото на артрит/ентезита/дактилита
Фамилна анамнеза за SpA	Наличие при родствениците от първа степен (майка, баща, сестри, братя, деца) или от втора степен (баби и

HLA-B27	<p>дядовци, лели, чичовци, племенници, братовчеди) на всяко от следните: (1) анкилозиращ спондилит, (2) псориазис, (3) остър увеит, (4) реактивен артрит, (5) ВЧЗ</p> <p>Положителен тест, съобразно стандартните лабораторни техники</p>
Сакроилиит на образно изследване	<p>Двустранен 2-4 стадий или едностранен 3-4 стадий сакроилиит на рентгенография в лицева проекция, съобразно модифицираните Ню Йоркски критерии, или активен сакроилиит на МРИ, съобразно консеснусното определение на ASAS</p>

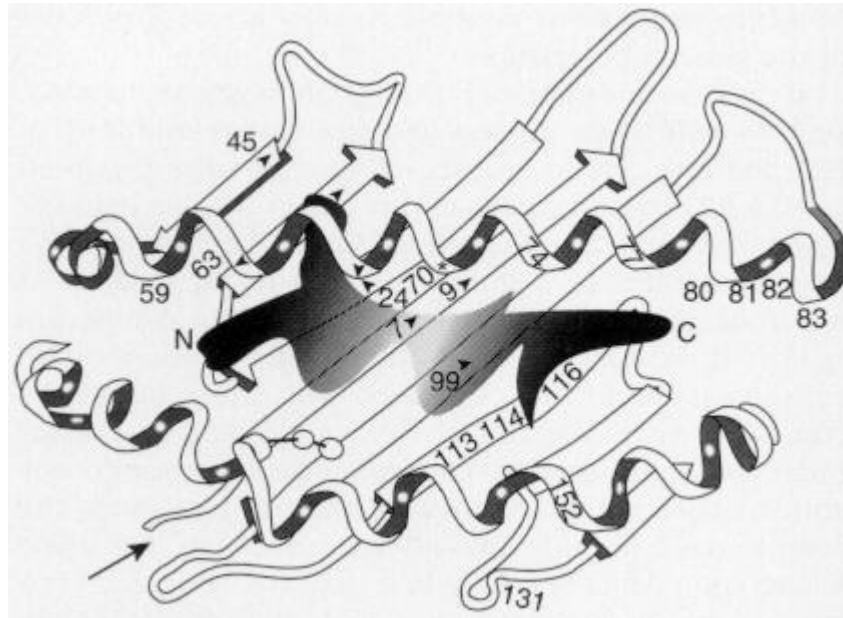
\*Тук се има пред вид само възпалителна болка в гърба в миналото. При пациентите с настояща възпалителна болка в гърба (и съпътстващи периферни прояви) следва да се приложат класификационните критерии на ASAS за аксиален SpA. В класификационните критерии на ASAS за аксиална SpA се има пред вид настояща възпалителна болка в гърба, която се дефинира съобразно експертното определение на ASAS: представени са поне четири от пет параметъра: (1) възраст при началото < 40 години, (2) постепенно начало, (3) подобрение след раздвижване, (4) липса на подобрение от покой, (5) нощна болка (с подобрение след събуждане).

†Може да бъде засегнато всяко място на ентезит, докато в класификационните критерии на ASAS за аксиален SpA се има пред вид само ентезит на петата.

**Приложение 8. Честота на HLA-B27 в популациите от бялата раса** [van der Linden, van der Heijde D, Rheumatology Harris: Kelley`s Textbook of Rheumatology 6<sup>th</sup> ed. 2005, 1039-2039]

Популационни подгрупи	Честота на HLA-B27 фенотипа (%)
Угрофински	12-18
Северни скандинавци	10-16
Славяни	7-14
Западно-европейци	6-9
Южно-европейци	2-6
Баски	9-14
Роми (Испания)	16-18
Араби, Евреи, Арменци, Иранци	3-5
Пакистанци	6-8
Индианци	2-6

**Приложение 9. Схематична лентовидна диаграма на антиген-свързващата бразда на HLA-B\*2705 молекула, съдържаща нонамерен (с дължина девет аминокиселини) антигенен пептид, с изглед към мястото на взаимодействие с Т клетъчния рецептор.**



Буквите N и C показват аминокиселинните и карбокситерминални краища на ограничения пептид, *стрелката* сочи amino-края на тежката (alpha) верига на HLA-B27 молекулата. Дъното на антиген-свързващата бразда е формирано от beta вериги, които са показани с *широките стрелки*, сочещи навън от amino-края. Ръбовете на браздата са формираны от alpha-спирали, онагледени като спираловидни ленти. Най-горната alpha-спирала и четирите beta вериги в ляво принадлежат към alpha1 домена на alpha-веригата, докато alpha-спиралата в долния край и четирите beta вериги в дясно са части от alpha2 домена. Дисулфидният мост е показан като две свързани сфери. Указани са полиморфните остатъци на осемте субтипове на HLA-B27; тези субтипове се различават един от друг по аминокиселинни остатъци 59, 74, 77, 80, 81, 82, 83, 97, 113, 114, 116, 131 и 152. Локализацията на B27 фамилно-специфични остатъци (Lys) на позиция 70 е отбелязано със *звездичка*. Аmino киселините, които формират джоб В са на позиции 7, 9, 24, 34, 45, 63, 67 и 99 (черните върхове на стрела). Tyr7, Val34 и Glu63 са запазени във всички HLA клас I молекули. Най-важните остатъци определящи размера и химическата природа на джоб В във всички HLA-B27 субтипове са His9, Thr24, Glu45, Cys67 и Tyr99. Страничната верига на втория остатък (Arg) на отграничения пептид е показана като закотвена в джоб В на HLA-B27 молекула. [Khan MA: Spondyloarthropathies. Editorial overview. Curr Opin Rheumatol 6:351,1994. Copyright Rapid Science Publishers].

## Приложение 10 Теории, обясняващи асоциацията на HLA-B27 със SpA

- HLA-B27 е в генетична връзка с болестно-асоцииран ген
- HLA-B27 свързва и представя “артритогенни” пептиди на Т клетките
- HLA-B27 участва в тимусната селекция на Т – клетъчния репертоар, който е възприемчив/податлив към спондилоартропатии
- HLA-B27 има необичайна клетъчна биология, в сравнение с другите HLA клас I молекули
- Свободният cysteine на позиция 67 в молекулата на HLA-B27 вероятно е химически модифициран, водещо до “променена същност”
- Съществува кръстосана реактивност между антителата, насочени срещу бактериален протеин(и) и HLA-B27
- HLA-B27 е рецептор за бактериален лиганд
- Взаимодействието на HLA-B27 с бактериален суперантиген причинява неспецифична Т – клетъчна стимулация
- Пептиди, произхождащи от HLA-B27 се представят чрез HLA клас 2 молекули на CD4+ Т клетки

**Приложение 11. Въпросник за оценка на качеството на живот при анкилозиращ спондилит Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)** [Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:20-26.]

## ASQoL

### **Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire** **ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ** **АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ**

#### **Моля прочетете това внимателно**

На следващите страници ще откриете някои твърдения, които са направени от хора, които имат Анкилозиращ спондилит.

Моля прочетете тези твърдения внимателно. Бихме желали да отбележите “Да”, ако считате, че твърдението важи за вас и “Не”, ако не се отнася за вас.

Моля изберете отговора, който най-точно се отнася за вас **В МОМЕНТА**

Моля прочетете всеки пункт внимателно и отбележете един отговор, който най-точно се отнася за вас **в момента**

- |   |    |                          |
|---|----|--------------------------|
| 1. Моето състояние ме ограничава в местата, където мога да ходя | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 2. Понякога ми се плаче   | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 3. Трудно се обличам  | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 4. Мъча се да върша работа из къщи                              | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |

5. Невъзможно ми е да спя
- Да
- Не
6. Невъзможно ми е да се присъединя към дейностите на моите приятели/семейство
- Да
- Не
7. Уморен съм през цялото време
- Да
- Не
8. Трябва да прекъсвам това, което правя, за да почивам
- Да
- Не
9. Имам непоносима болка
- Да
- Не
10. Минава много време, докато успея да се раздвижа на сутринта
- Да
- Не
11. Невъзможно ми е да върша работи из къщи
- Да
- Не
12. Лесно се изморявам
- Да
- Не
13. Често съм разстроен
- Да
- Не
14. Болката е винаги там
- Да
- Не

- |   |    |                          |
|---|----|--------------------------|
| 15. Чувствувам, че изпускам много         | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 16. Намирам за трудно да измия косата си  | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 17. Състоянието ми ме “събаря”            | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |
| 18. Притеснявам се, че разочаровам хората | Да | <input type="checkbox"/> |
|   | Не | <input type="checkbox"/> |

#### **Забележка при образуване на скор на ASQoL**

На всяко твърдение в ASQoL се дава скор от “1” или “0”. Скор от “1” се дава, където пункта е потвърден, показващо неблагоприятно QoL. Скорвете на всички пунктове се сумират, за да се получи тоталния скор на индекса. Скорвете могат да варират от 0 (добро QoL) до 18 (лошо QoL). В случаите с повече от три пропуснати отговора (т. е. повече от 20%) не може да бъде определен тоталния скор. За случаите с между един и три липсващи отговори, общия скор се калкулира както следва:  $T=18x/18-m$  където:  $T$  е тоталния скор,  $x$  е тоталния скор за потвърдените пунктове и  $m$  е броя на липсващите точки.

#### **Общ резултат:**

**Приложение 12. Изследвания, препоръчани от ASAS за проследяване на болесто-контролиращата антиревматична терапия.** [van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan Maq van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessment in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1999;26:951-4.]

Показатели	Средства за оценка
Функция	BASFI
Болка	ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ нощем, дължаща се на АС) ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ дължаща се на АС)
Гръбначна подвижност	Гръдна експанзия Модифициран Schober Proc. occipitalis – стена Шийна ротация Латерална флексия на гръбнака или BASMI
Глобална оценка на пациента	ЦСС/ВАС (глобална болестна активност за изминалата седмица)
Периферни стави и ентези	Брой подути стави (44-бройно ставно число) Валидизирани ентезитни скорове, като MASES, San Francisco и Berlin
Ръогр на гръбнака	Профилна Ръогр на поясен и шиен отдел на гръбнака
Скованост	ЦСС/ВАС (продължителност на сутрешната скованост/ гръбнак/ изминала седмица)
Острофазови реактанти	С-реактивен протеин (СРП) или скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)
Умора	Въпрос за умората BASDAI

MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score; ЦСС, цифрова степенна скала 0-10; ВАС, визуална аналогова скала 0-100.

**Приложение 13. Изследвания, препоръчани от ASAS при провеждане на лечение със симптом-модифициращи антиревматични средства и физиотерапия.**

Показатели	Средства за оценка
Функция	BASFI
Болка	ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ нощем, дължаща се на АС) ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ дължаща се на АС)
Гръбначна подвижност	Гръдна експанзия Модифициран Schober Proc. occipitalis – стена Шийна ротация Латерална флексия на гръбнака или BASMI
Глобална оценка на пациента	ЦСС/ВАС (глобална болестна активност за изминалата седмица)
Скованост	ЦСС/ВАС (продължителност на сутрешната скованост/ гръбнак/ изминала седмица)
Умора	Въпрос за умората BASDAI

**Приложение 14. Изследвания, препоръчани от ASAS при клиничното наблюдение на болните.**

Показатели	Средства за оценка
Функция	BASFI
Болка	ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ нощем, дължаща се на АС) ЦСС/ВАС (изминала седмица/ гръбнак/ дължаща се на АС)
Гръбначна подвижност	Разгръщане на гръдната клетка Модифициран Schober Proc. occipitalis – стена Шийна ротация Латерална флексия на гръбнака или BASMI
Глобална оценка на пациента	ЦСС/ВАС (глобална болестна активност за изминалата седмица)
Периферни стави и ентези	Брой подути стави (44-бройно ставно число) Валидизирани ентезитни скорове, като MASES, San Francisco и Berlin
Скованост	ЦСС/ВАС (продължителност на сутрешната скованост/ гръбнак/ изминала седмица)
Острофазови реактанти	С-реактивен протеин (СРП) или скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)
Умора	Въпрос за умората BASDAI

**Приложение 15. Глобална оценка на благополучието на болния с анкилозиращ спондилит (за даден период от време) Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G)** [Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). Br J Rheumatol 1996;35:66-71.]

**THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENT GLOBAL SCORE (BAS-G)**

1. Моля поставете вертикален знак на скалата по-долу, за да покажете ефекта/въздействието, който вашето заболяване е имало/оказало върху вашето благополучие през изминалата седмица.

Никакъв | \_\_\_\_\_ | Много тежък

2. Моля поставете вертикален знак на скалата по-долу, за да покажете ефекта, който вашето заболяване е имало върху вашето благополучие през последните шест месеца.

Никакъв | \_\_\_\_\_ | Много тежък

**Приложение 16. Глобална оценка на пациента за болестната активност**

**Глобална оценка на пациента за болестната активност**

➤ Средно, колко активен беше Вашия спондилит през изминалата седмица? (BAS)

Липсва болестна | \_\_\_\_\_ | Много тежка  
активност активност

## Приложение 17. Глобална оценка на лекаря за болестната активност

### Глобална оценка на лекаря за болестната активност

Липсва болестна | \_\_\_\_\_ | Много тежка  
активност

## Приложение 18. Оценка на пациента за болката в гръбнака

### Оценка на пациента за болката в гръбнака

- Два въпроса (средно за изминалата седмица), визуална аналогова скала (ВАС):
  - Колко силна болка в гръбнака, дължаща се на АС, имахте?
  - Колко силна болка в гръбнака, дължаща се на АС, имахте през нощта?

Липсва болка | \_\_\_\_\_ | Много тежка  
болка

**Приложение 19. Индекс за болестната активност при АС – The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)** [Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheum 1994;21:2286-91.]

**THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI)**  
**ИНДЕКС НА БОЛЕСТНАТА АКТИВНОСТ ПРИ АНКИЛОЗИРАЩ**  
**СПОНДИЛИТ**

Моля поставете знак на всяка линия по-долу, за да покажете вашия отговор на всеки въпрос, свързан с **изминалата седмица**.

(1) Как бихте описали общото ниво на умора/изтощение, което сте изпитвали?

Липсва | \_\_\_\_\_ | Много тежка

(2) Как бихте описали общото ниво на свързаната с анкилозиращия спондилит болка, която сте имали в шията, гърба или тазобедрената става?

Липсва | \_\_\_\_\_ | Много тежка

(3) Как бихте описали общото ниво на болка/оток на другите стави, изключвайки шията, гърба или тазобедрените стави, която сте имали?

Липсва | \_\_\_\_\_ | Много тежка

(4) Как бихте описали общото ниво на дискомфорт, който сте имали от всяко чувствително на допир или натиск място?

Липсва | \_\_\_\_\_ | Много тежка

(5) Как бихте описали общото ниво на сутрешна скованост, която сте имали от момента на събуждане?

Липсва | \_\_\_\_\_ | Много тежка

(6) Колко продължава вашата сутрешна скованост от момента на събуждането ви?

| \_\_\_\_\_ |  
0 часа            ½                    1                    1 ½                    2 или повече часа

**Приложение 20. Формули за изчисляване на ASDAS** [Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24]

Формули за изчисляване на ASDAS

ASDAS A = 0.122xОбща оценка на болката в гърба + 0.061xПродължителност на сутрешната скованост + 0.119xГлобална оценка на пациента + 0.210x√(CUE) + 0.383x Ln(CRP+1)

ASDAS B = 0.079xОбща оценка на болката в гърба +0.069xПродължителност на сутрешната скованост + 0.113xГлобална оценка на пациента + 0.086xБолезнени/оточни периферни стави + 0.293x√(CUE)

ASDAS C = 0,121xОбща оценка на болката в гърба + 0.058xПродължителност на сутрешната скованост + 0.110xГлобална оценка на пациента + 0.073xБолезнени/оточни периферни стави + 0.579x Ln(CRP+1)

ASDAS D = 0.152xОбща оценка на болката в гърба + 0.069xПродължителност на сутрешната скованост + 0.078xУмора + 0.224x√(CUE) + 0.400x Ln(CRP+1)

ASDAS CRP: 0,121xобща оценка на болката в гърба+0,110xглобална оценка на пациента+0,073xболезнени/оточни периферни стави+0,058xпродължителност на сутрешната скованост+0,579x Ln(CRP+1).

ASDAS CUE: 0,113xглобална оценка на пациента+0,293x√CUE+0,086x болезнени/оточни периферни стави+0,069xпродължителност на сутрешната скованост+0,079xобща оценка на болката в гърба.

Предпочита се ASDAS CRP, ASDAS CUE може да се използва в случаите когато липсват данни за CRP. CRP в мг/л; всички оценки на пациента са върху 10см скала.

**Приложение 21 Метрологичен индекс при анкилозираш спондилит - The Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)** [Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS metrology index. J Rheumatol 1994;21:1694-8.]

**BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS METROLOGY INDEX (BASMI)**  
**МЕТРОЛОГИЧЕН ИНДЕКС ПРИ АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ**

---

1. Трагус до стена	л: _____ см	д: _____ см	ср. стойност:
2. Лумбална флексия			
Модифициран Шобер		_____ см	
3. Шийна ротация	л: _____ °	д: _____ °	ср. стойност:
4. Лумбална странична флексия	л: _____ см	д: _____ см	ср. стойност:
5. Интермалеоларно разстояние		_____ см	

---

**Модифициран индекс на Schober:** Изследването се осъществява като се отбелязва лумбосакралното съчленение, представляващо пресечната точка на гръбнака и линията, свързваща хълмовете на Венера. Поставят се маркери на 5см под и 10см над лумбосакралното съчленение. Пациентът се подканва да се наведе напред доколкото е възможно, с изпънати колене и се записва разсейването между тези два маркера.

**Латералната гръбначна флексия** се измерва чрез разстоянието от краищата на пръстите до пода при пълна латерална флексия, без флектиране напред или свиване на коленете, с помощта на линеал, вдигнат отвесно от пода. Болният се навежда странично да плъзне средния пръст на дясната или лявата си ръка надолу по линията, записва се разликата между началната и крайната позиция и се изчислява средната стойност.

**Цервикална ротация** Измерва се с гониометър, действащ на принципа на земното притегляне. Пациентът лежи на гръб в неутрална позиция и гониометъра се позиционира централно на челото. След това болният се подканва да завърти главата си доколкото е възможно надясно и после наляво. Изчислява се средното аритметично число от резултатите за двете страни. Ротацията може също да се измери и с ъгломер,

като неутралната позиция е 0°, а 90° се маркира от отсечката, свързваща акромиоклавикуларните стави и перпендикулярната линия през носа

**Разстоянието трагус – стена** За измерването му болният стои с пети и таз опрени до стената, с изправени колена, подпрени рамене и доближава главата си доколкото е възможно, държейки брадичката прибрана. Резултатът е средното аритметично число за ляво и дясно.

**Интермалеоларното разстояние** се измерва, като пациента лежи на гръб, коленете са изправени и ходилата сочат нагоре. Болният се подканва да раздалечи краката си доколкото е възможно и се измерва разстоянието между медиалните малеоли.

	Скор		
	0	1	2
1. Трагус до стена	< 15см	15-30см	> 30см
2. Лумбална флексия	> 4см	2-4см	< 2см
3. Шийна ротация	> 70°	20-70°	< 20°
4. Латерална гръбначна флексия	> 10см	5-10см	< 5см
5. Интермалеоларно разстояние	> 100см	70-100см	< 70см

BASMI **0** означава леко засягане от болестта, **1** = умерено заболяване и **2** = тежко засягане от болестта. За цервикалната ротация и лумбална странична флексия се определят средните стойности от измерванията за ляво и дясно. Диапазон на индекса 0-10.

Степента на тежест 0-10 отразява от лека до тежка болестна активност и функционална годност на гръбначния стълб (аксиалния статус).

**Приложение 22. Функционален индекс при АС – The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)** [Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994;21:2281-5.]

### **THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS FUNCTIONAL INDEX (BASFI)**

#### **ФУНКЦИОНАЛЕН ИНДЕКС ПРИ АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ**

Моля поставете знак на всяка от линиите по-долу, за да покажете степента на справяне с всяка от следните дейности през изминалата седмица.

Помощното средство е част от екипировката, която ви помага да извършите дадено действие или движение.

Пример:

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 1) Да обуете чорапите или чорапогащите си без помощ или помощно средство (т. е. обувалка за чорапи)

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 2) Да се наведете от кръста напред, за да вземете от пода химикал без помощно средство

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 3) Да достигнете до висок рафт без помощ или помощно средство

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 4) Да станете от кухненски стол без странични облегалки, без да използвате ръцете си или друга помощ

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 5) Да станете от пода от легнало по гръб положение без помощ

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 6) Да стоите прав без подкрепа в продължение на 10 мин без да изпитате дискомфорт

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 7) Да изкачите 12-15 стъпала без да се подпирате на парапет или да използвате помощно средство при ходене. **С един крак на всяко стъпало**

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

- 8) Да погледнете през рамото си без да си обръщате тялото

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

9) Да извършвате дейности, изискващи физически усилия (т. е. лечебна физкултура, градинарство или спорт)

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

10) Да извършвате целодневна дейност където и да е, в дома или на работното място

Лесно | \_\_\_\_\_ | Невъзможно

**Общ скор:**

**Приложение 23 Функционален индекс на Dougados (DFI)** [Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1988;15:302-7.]

**DOUGADOS FUNCTIONAL INDEX (DFI)  
ФУНКЦИОНАЛЕН ИНДЕКС НА DOUGADOS**

Въпроси	Отговори		
	Да, без затруднение (0)	Да, но със затруднение (1)	Не (2)
<b>Можете ли:</b>			
Да обуете обувките си			
Да обуете панталоните си			
Да облечете пуловер			
Да влезете във вана			
Да стоите прав 10 минути			
Да изкачите 1 етаж стълби			
Да бягате			
Да седнете			
Да станете от стол			
Да влезете в кола			
Да се наведете да вземете предмет			
Да стоите приведен			
Да легнете			
Да се обърнете в леглото			
Да станете от леглото			
Да спите по гръб			
Да спите по корем			
Да вършите вашата професионална или домакинска работа			
Да кашляте или кихате			
Да дишате дълбоко			

**Приложение 24** Въпросник за оценка на здравето при СпА - **Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S)** [Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. J Rheumatol 1990;17:946-50.]

**HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE FOR THE SPONDYLOARTHROPATHIES (HAQ-S)**

**ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВЕТО ПРИ СПОНДИЛОАРТРОПАТИИ**

Моля отбележете *отговора*, който най-добре описва способността да извършвате обичайните си дейности през изминалата седмица:

	Без никакво затруднение (0)	С известно затруднение (1)	С голямо затруднение (2)	Не мога да го направя (3)
<b>Обличане и тоалет</b>				
Можете ли:				
да се обличате, включително да връзвате връзките на обувките си и да закопчавате копчетата си?				
да измиете косата си?				
<b>Ставане</b>				
Можете ли:				
да ставате от обикновен стол?				
да лягате и да ставате от леглото?				
<b>Хранене</b>				
Можете ли:				
да си нарежете месото в чиния?				
да вдигнете пълна купа или чаша до устата си?				
да отворите картонена кутия прясно мляко?				

<b>Ходене</b>				
Можете ли:				
да се разхождате навън по равен терен?				
да изкачите пет стъпала?				

Моля отбележете онези **помагала или приспособления**, които обикновено използвате при всяка от гореизброените дейности:

- бастун
- приспособления, използвани при обличане (кука за закопчаване, удължител на копчета или на цип, обувалка с дълга дръжка и др.)
- проходилка (за хора с двигателни трудности)
- специално пригодени прибори /за готвене и/или ядене/
- патерици
- специално пригоден стол
- инвалиден стол
- други (уточнете: \_\_\_\_\_ )

Моля отбележете онези категории, за които обикновено се нуждаете от **помощта на друг човек**:

- обличане и тоалет
- хранене
- ставане
- ходене

	Без никакво затруднение	С известно затруднение	С голямо затруднение	Не мога да го направя
<b>Лична хигиена</b>				
Можете ли				
да измиете и подсушите тялото си?				
да се изкъпете във ваната?				
да седнете и станете от тоалетна чиния?				
<b>Достигане на предмети</b>				
Можете ли				

да достигнете и смъкнете предмет, тежащ 2,5 кг (напр. торба с картофи) над главата си?				
да се наведете, за да вдигнете дрехи от пода?				
<b>Хващане</b>				
Можете ли:				
да отворите врата на кола?				
да отворите буркани, които вече са били отворени?				
да отвиете и завиете кранчетата на чешмата?				
<b>Дейности</b>				
Можете ли:				
да вършите неща (да ходите до пощата, до банката и др.) и да пазарувате?				
да се качвате и слизате от кола?				
да вършите домакинска работа като чистене с прахосмукачка или работа в градината?				

Моля отбележете онези **помагала или приспособления**, които обикновено използвате при всяка от гореизброените дейности:

- издигната тоалетна чиния
- дръжка до ваната
- седалка във вана
- приспособления с дълга дръжка за достигане на предмети
- отварачка за буркани (отваряни преди това)
- приспособления с дълга дръжка за баня (като четка за миене на гърба)
- други уточнете ( \_\_\_\_\_ )

Моля отбележете онези категории, за които обикновено се нуждаете от **помощта на друг човек**:

- лична хигиена
- хващане и отваряне на различни неща
- достигане на предмети
- пазаруване и домакинска работа

Въпроси, добавени към НАQ

Каква по степен скованост сте имали поради заболяването си през изминалата седмица?

Поставете знак на линията, за да покажете тежестта на вашата скованост.

Липсва скованост

Много тежка скованост

0 | \_\_\_\_\_ | 100

Моля отбележете *един отговор*, който най-добре описва способността да извършвате следните обичайни дейности през изминалата седмица:

	(0)	(1)	(2)	(3)
Дейности	Без <u>всякакво</u> затруднение	С <u>известно</u> затруднение	С <u>голямо</u> затруднение	<u>Невъзможно</u> е да го направя
Можете ли да носите тежки пакети като пазарски чанти?				
Можете ли да стоите за дълъг период от време напр. на работа?				
Можете ли да работите на плоска издигната маса или чин?				
Каране на кола (Отбележете тук ----- ако нямате шофьорска книжка)				
Можете ли да гледате в огледалото за задно виждане?				
Можете ли да обърнете главата си да карате на заден ход?				

**НАQ-S-DI:**

**Приложение 25. Въпросник за оценка на функционалната годност - ревизирана версия Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ)** [Abbott CA, Helliwell PS, Chamberlain MA. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with antropometric variables. Br J Rheumatol 1994;33:1060-6.]

**REVISED LEEDS DISABILITY QUESTIONNAIRE**  
**ВЪПРОСНИК ЗА ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛНАТА ГОДНОСТ**

Моля попълнете този писмен документ и го предайте на лекаря, който ви е прегледал днес.

Моля отбележете един от отговорите, който най-добре описва вашите възможности през изминалата седмица.

Моля обърнете особено внимание на колона 3 (използвайте необичайни движения). Например, ако можете да станете от кола само чрез изтегляне нагоре с ръка на тавана, тогава отбележете тази колона в отговор на въпрос 1В.

	Мога да го направя без затруднение (0)	Мога да го направя със затруднение (1)	Мога да го направя само с помощта на необичайни движения или приспособления (2)	Не мога да го направя (3)	Само с чужда помощ
<b>1. Подвижност</b>					
а. Да влезете и излезете от ваната					
б. Да влезете и излезете от колата					

c. Да се надигнете и станете от леглото сутрин					
d. Да се търкаляте в леглото					
<b>2. Навеждане</b>					
a. Да се избършете след тоалет					
b. Да обуете и събуете чорапите си					
c. Да обуете обувките си и да вържа връзките си					
d. Да отрежете ноктите на краката си					
<b>3. Движения на шията</b>					
a. Да отворите високи прозорци					
b. Да се огледате на двете страни преди да пресека пътя (т. е. дали трябва да движите краката си)					
c. Да гледате какво достигате на висок рафт					
d. Да пиете от малка чаша или кана (т. е. дали трябва свиете коленете си)					
<b>4. Поза</b>					
a. Да ходите на пети					
b. Да кихате и кашляте					
c. Да спите по гръб					
d. Да спите по корем					

**Приложение 26. Индекс за оценка на ентезита при АС - Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES).**

<b>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)</b> [Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:127-32.]
➤ 13 точки
- Костохондрално съчленение 1 дясно/ляво
- Костохондрално съчленение 7 дясно/ляво
- Spina iliaca anterior superior дясно/ляво
- Crista iliaca дясно/ляво
- Spina iliaca posterior дясно/ляво
- Procesus spinosus L5
- Проксималната инсерция на Ахиловото сухожилие
➤ Няма степенуване
➤ Всички точки се оценят като 0 или 1
➤ MASES е сбор от индексите от всички точки (от 0 до 13)

**Приложение 27. Първи преработен вариант на препоръките на ASAS/EULAR за лечение на АС**

Всеобщите принципи за лечение на болните с АС са:

- АС е потенциално тежко заболяване с различни прояви, обичайно изискващи мултидисциплинарно лечение, координирано от ревматолог.
- Първичната цел на лечението на болните с АС е да се подобри дълготрайно свързаното със здравето качество на живот чрез контролиране на симптомите и възпалението, превенция на прогресиращата структурна увреда, запазване/нормализиране на функцията и социализацията.
- Лечението на АС трябва да е насочено към подобряване на грижите и да е базирано на съвместното решение на пациента и ревматолога.
- Оптималното лечение на пациентите с АС изисква комбиниране на нефармакологични и фармакологични терапевтични средства.

## **1. Общи принципи на лечение**

Лечението на болните с АС трябва да е съобразено с:

- Настоящите прояви на болестта (аксиални, периферни, ентезиални, екстра-артикуларни симптоми и признаци).
- Степен на изразеност на изявените симптоми, клинични находки и прогностични белези.
- Общ клиничен статус (възраст, пол, коморбидност, съпътстващо лечение, психологични фактори).

## **2. Мониториране на болестта**

Мониторирането на болестта при пациентите с АС трябва да включва:

- История на заболяването (вкл. въпросници)
- Клинични показатели
- Лабораторни тестове
- Образни изследвания

Горепосочените да са съобразени с клиничните прояви, както и с набора от средства на ASAS.

Честотата на мониториране да бъде преценена индивидуално в зависимост от:

- Еволюцията на симптомите
- Тежестта
- Лечението

## **3. Не-фармакологично лечение**

- Крайъгълният камък на не-фармакологичното лечение на пациентите с АС е тяхното обучение и редовна лечебна физкултура.
- Упражненията в дома са ефективни. Физикалната терапия, със земна или подводна гимнастика под контрол, индивидуална или групова е за предпочитане, тъй като е по-ефективна от упражненията в дома.
- Пациентските асоциации и групите за взаимопомощ са от полза.

#### **4. Екстра-артикуларни прояви и съпътстващи заболявания**

- Често наблюдаваните екстра-артикуларни прояви, напр. псориазис, увеит и ВЧЗ, трябва да се лекуват в колаборация със съответните специалисти.
- Ревматолозите трябва да са бдителни по отношение на повишения кардиоваскуларен риск и остеопороза.

#### **5. Нестероидни противовъзпалителни лекарства**

- НСПВС, включително коксибите се препоръчват като медикаменти от първа линия за пациентите с АС, които имат болка и скованост.
- Продължителното лечение с НСПВС е за предпочитане за пациентите с персистиращо активно, симптоматично заболяване.
- Когато се предписват НСПВС, трябва да се има предвид кардиоваскуларния, гастроинтестиналния и бъбречния риск.

#### **6. Аналгетици**

- Аналгетиците като paracetamol и опиоиди (подобни) медикаменти да се имат пред вид при остатъчна болка, след като предшестващо препоръчаното лечение е било с недостатъчен ефект, контраиндицирано и/или лошо толерирано.

#### **7. Глюкокортикоиди**

- Да се имат пред вид локалните КС инжекции в местата на мускулоскелетно възпаление.
- Употребата на системни глюкокортикоиди за аксиалното засягане не се подкрепя от доказателства.

#### **8. Болесто-модифициращи антиревматични лекарства**

- Липсват доказателства за ефикасността на БМАРЛ, включително sulfasalazine и methotrexate за лечението на аксиалното заболяване.
- Sulfasalazine може да се има пред вид при пациенти с периферен артрит.

#### **9. Anti - TNF терапия**

- Anti - TNF терапията да се назначава на пациентите с персистиращо висока болестна активност, въпреки конвенционалното лечение, съгласно препоръките на ASAS.
- Няма доказателства в подкрепа на задължителното използване на БМАРЛ преди, или в комбинация с anti - TNF терапията при пациентите с аксиално заболяване.
- Липсват доказателства, подкрепящи разликата в ефикасността на различните TNF инхибитори върху аксиалните и периферните/ентезиалните прояви на болестта, но при наличието на ВЧЗ трябва да се вземе под внимание ефикасността по отношение на гастроинтестиналния тракт.
- Преминаването към втори TNF - блокер може да е успешно, особено при пациентите с изчерпване на отговора.
- Няма доказателства, подкрепящи използването на други биологични агенти, освен TNF - инхибиторите при АС.

## **10. Хирургично лечение**

- Артропластиката на ТБС да се има пред вид при болните с рефрактерна болка или инвалидизация и рентгенологични доказателства за структурна увреда, независимо от възрастта.
- Коригиращата остеотомия на гръбнака да се има пред вид при пациентите с тежка инвалидизираща деформация.
- При пациентите с АС и остра вертебрална фрактура да се обмисли гръбначна хирургия.

## **11. Промени в хода на болестта**

- Ако настъпи значима промяна в хода на болестта, да се имат пред вид други причини, освен възпалението, като вертебрална фрактура и да се осъществят съответните изследвания, включително образни.

**2010 Актуализирани препоръки за приложението на анти – tumour necrosis factor агенти при болни с аксиален СпА (включително АС)**

<b>Препоръки</b>	
<b>Подбор на болните</b>	
Диагноза	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Пациенти, изпълващи модифицираните Ню Йоркски критерии за дефинитивен АС или критериите на ASAS за аксиален СпА</li> </ul>
Активно заболяване	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Активно заболяване за <math>\geq 4</math> седмици</li> <li>➤ BASDAI <math>\geq 4</math> (0-10) и положително експертно мнение</li> </ul>
Неуспех от терапията	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Всички пациенти трябва да са имали адекватни опити за лечение поне с две НСПВС. Адекватен терапевтичен опит се дефинира като поне две НСПВС общо за 4-седмичен период в максимално препоръчана или толерирана противовъзпалителна доза, освен ако не са контраиндицирани</li> <li>➤ Пациентите с предоминантно аксиални прояви не трябва да приемат БМАРЛ преди започването на лечението с анти-TNF</li> <li>➤ Пациентите със симптоматичен периферен артрит трябва да имат недостатъчен отговор към поне една локална кортикостероидна инжекция, ако е подходяща и да са имали адекватен опит за лечение с БМАРЛ, за предпочитане sulfasalazine</li> <li>➤ Пациентите със симптоматичен ентезит трябва да са имали неуспех от подходящо локално лечение</li> </ul>
<b>Оценка на заболяването</b>	
<b>Оценка на отговора</b>	Набора от средства на ASAS за ежедневната практика и BASDAI
Критерии за отговарящите	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ BASDAI: 50% релативна промяна или абсолютна промяна от 2 (на 0-10 скала) и експертно мнение в полза на продължаване</li> </ul>
Интервал на оценка	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ След поне 12 седмици</li> </ul>

## Приложение 28 Критерии за подобрене ASAS 20

**Критерии за подобрене ASAS 20** [Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44:1876-86]

➤ Четири сфери:

- Глобална оценка на пациента (виж ВАС, приложение 16)
- Болка (виж ВАС, приложение 18)
- Функция (виж приложение 22)
- Възпаление (средна стойност на въпроси 5 и 6 от BASDAI, виж приложение 19)

- Подобрене от  $\geq 20\%$  и  $\geq 1$  единица в поне 3 сфери на скала от 10.
- Липса на влошаване от  $\geq 20\%$  и  $\geq 1$  единица в останалата сфера на скала от 10.

## Приложение 29 Критерии за подобрене ASAS 40

**Критерии за подобрене ASAS 40** [Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment n ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004;63:1438-44]

➤ Четири сфери:

- Глобална оценка на пациента (виж ВАС, приложение 16)
- Болка (виж ВАС, приложение 18)
- Функция (виж приложение 22)
- Възпаление (средна стойност на въпроси 5 и 6 от BASDAI, виж приложение 19)

- Подобрене от  $\geq 40\%$  и  $\geq 2$  единици в поне 3 сфери на скала от 10.
- Липса на влошаване в останалата сфера

### Приложение 30 Критерии за подобрене ASAS 5/6

**Критерии за подобрене ASAS 5/6** [Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004;63:1438-44]

➤ Шест сфери:

- Глобална оценка на пациента (виж ВАС, приложение 16)
- Болка (виж ВАС, приложение 18)
- Функция (виж приложение 22)
- Възпаление (средна стойност на въпроси 5 и 6 от BASDAI, виж приложение 19)
- СРП
- Гръбначна подвижност (латерална гръбначна флексия, виж приложение 21)

➤ Подобрене от  $\geq 20\%$  в поне пет сфери

### Приложение 31 Критерии на ASAS за частична ремисия

**Критерии на ASAS за частична ремисия** [Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44:1876-86]

➤ Четири сфери:

- Глобална оценка на пациента (виж ВАС, приложение 16)
- Болка (виж ВАС, приложение 18)
- Функция (виж приложение 22)
- Възпаление (средна стойност на въпроси 5 и 6 от BASDAI, виж приложение 19)

➤ Стойност, не по-голяма от 2 единици във всяка от сферите на скала от 10.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Андреев Т. Клинични форми на Бехтеревата болест и особености в нейното протичане. Докт. дис., София, 1986
2. Андреев Т., Стоилов Р. и Маринчев Л. Серонегативни спондилартрити – етиопатогенеза, клиника, диагноза и лечение. Ревматол , 6, 1998, №1, 3-12.
3. Димов Д. и Стоилов Р. Инхибитори на тумор-некротизиращия фактор в терапията на спондилоартропатииите. VII национална конференция по ревматология, София, 7 ноември 2003
4. Коларов З. и Мартинова Ф. HLA-система и ревматоиден артрит. Ревматол , 3, 1995, №2, 3-11.
5. Стоилов Р. Етиологични, генетични и клинични проучвания при реактивни артрити след инфекции на генитоуринарния и чревния тракт. Канд. дис., София, 1994
6. Стоилов Р., Рашков Р., Кънев К. Лечение със салазопирин на пациенти със синдром на Райтер, анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит. IV национална конференция по ревматология, 8-9 ноември 1991
7. Тончева А. Серонегативни спондилартропатии и биологични агенти. VII национален конгрес по ревматология с международно участие, София, 4-5 ноември 2005
8. Abbott CA, Helliwell PS, Chamberlain MA. Functional assessment in ankylosing spondylitis: evaluation of a new self-administered questionnaire and correlation with antropometric variables. Br J Rheumatol 1994;33:1060-6.
9. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. Nat Immunol 2007;8:942-9.
10. Ahmadi K, Wilson C, Tiwana H, et al: Antibodies to Klebsiella pneumoniae lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1998;37:1330
11. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis 2008;67:1360-4.
12. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. Arthritis Rheum 2006;54:2784-92.
13. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001;44:1876-86.

14. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum* 2006;54:1805-13.
15. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med* 2008;205:331-7.
16. Arnett F: Seronegative spondylarthropathies. *Bull Rheum Dis* 37:1, 1987.
17. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, et al. HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:892-901.
18. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). *Br J Rheumatol* 1996;35:373-6.
19. Baeten D, Demetter P, Cuvelier CA, et al. Macrophages expressing the scavenger receptor CD163: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthritis. *J Pathol* 2002;196:343-50.
20. Bakker C, Boers M, van der Linden S. Measures to assess ankylosing spondylitis: taxonomy, review and recommendations. *J Rheumatol* 1993;20:1724-30.
21. Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;27:211-5.
22. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumor necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1462-6.
23. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R104.
24. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, Braun J. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis* 2007;66:910-915.
25. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:946-954.
26. Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. Radiographic diagnosis of sacroiliitis – are sacroiliac views really better? *J Rheumatol* 1998;25:2395-401.
27. Bechterew von W: Steifheit der Wirbelsaule und ihre Verkrummung als besondere Erkrankungsform. *Neurologisches Zentralbl* 12:426, 1893.
28. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict

- radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;58:3413-8
29. Boers M, Brooks P, Strand CV, et al. The OMERACT filter for outcome measures in rheumatology. *J Rheumatol* 1998;25:198-9.
  30. Boers M, Kostense PJ, Verhoeven AC, van der Linden S. Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joint in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2242-6.
  31. Bollow M, Fischer T, Reisschauer H et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondylarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2000;59:135-40.
  32. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van Der Heijde D, Landewe R, Schouten H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2001a;60:1033–9.
  33. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001b;60:353–8.
  34. Boonen A, van der Heijde D, van der Heijde D, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. Health status in patients with ankylosing spondylitis shows no relevant change over a period of 4 years. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:682 P4, 12.
  35. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1438-44.
  36. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al: Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1667-1675.
  37. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis. Part II: biological therapies in the spondyloarthritides. *Scand J Rheumatol* 2005a;34:178-90.
  38. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, Bohm H. Therapy of ankylosing spondylitis - a review. Part I: conventional medical treatment and surgical therapy. *Scand J Rheumatol* 2005b;34:97-108.
  39. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analyzing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x ray with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-55.

40. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005c;52:2447-51.
41. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007b;57:639-47.
42. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.
43. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1039-45.
44. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
45. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998a;41:58-67.
46. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998b;24:697-735.
47. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002b;359:1187-93.
48. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006a;65:316-20.
49. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010a;69:1264-8.
50. Braun J, Landewe R, Hermann KG, et al. ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006b;54:1646-52.
51. Braun J, Listing J and Sieper J. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study. *Arthritis Rheum* 2005a;52:4049-50.
52. Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007a;46:999-1004.

53. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, van der Heijde D for the ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-824
54. Braun J, Rudwaleit M, Kary S, et al. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. *Rheumatology (Oxford)* 2010b;49:1578-89.
55. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, Marzo-Ortega H, Mielants H. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002a;61 (Suppl 3):iii51-iii60.
56. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:275-87.
57. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011a;70:896-904.
58. Braun J, van der Heijde D, Pincust: Novel anti-rheumatic therapies challenge old views on ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(Suppl. 28):S1-2.
59. Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002a;16:573-604.
60. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis and Rheumatism*. Published Online First: 10 January 2011b, doi:10.1002/art.30223.
61. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006c;65:1147-53.
62. Braun JBM, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998c;24:697-735.
63. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modeling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883-886.
64. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis—an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15:1234-8.
65. Calin A, Elswood J. The relationship between pelvic, spinal and hip involvement in ankylosing spondylitis—one disease process or several? *Br J Rheumatol* 1987b;26(Suppl. 2):116.

66. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
67. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath ankylosing spondylitis radiology index. *J Rheumatol* 1999b;26:988-92.
68. Calin A, Nakache J-P, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology* 1999a;38:878-82.
69. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613-4
70. Calin A: Editorial. Assessing disease activity in AS. *Lancet* 1987a;1:1072.
71. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-16.
72. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989: is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-82.
73. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273-90.
74. Cauli A, Vacca A, Mameli A, et al. Sardinian patient with ankylosing spondylitis and HLA-B\*2709 co-occurring with HLA-B\*1403. *Arthritis Rheum* 2007;56:2807-9.
75. Chamberlain MA. Socio-domestic and psychological factors in management. In: Moll JMH, ed. *Ankylosing spondylitis*. London: Churchill Livingstone, 1980:227-35.
76. Chamberlain MA. Socio-economic effects of ankylosing spondylitis in females: a comparison of 25 female with 25 male subjects. *Int Rehabil Med* 1983;5:149-53.
77. Chang SC, Momburg F, Bhutani N, et al. The ER aminopeptidase, ERAP1, trims precursors to lengths of MKC class I peptides by a "molecular ruler" mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17107-12.
78. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004800.
79. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004524.
80. Chiowchanwisawakit P, Pedersen SJ, Lambert RGW, et al. Resolution of inflammation following treatment of ankylosing spondylitis is associated with new bone formation: confirmation of the TNF brake hypothesis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):126.

81. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:897-900.
82. Cohen MD, Ginzburg WW. Late onset peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:186-90.
83. Colina M, Ciancio G, Garavini R, et al. Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:1125-9.
84. Creemers MCW, Franssen MJAM, van't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64:127-9.
85. Cui X, Hawari F, Alsaaty S, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest* 2002;110:515-26.
86. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem* 2003a;278:28677-85.
87. Cui X, Rouhani FN, Hawari F, et al. Shedding of the type II IL-1 decoy receptor requires a multifunctional aminopeptidase, aminopeptidase regulator of TNF receptor type 1 shedding. *J Immunol* 2003b;171:6814-19.
88. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, et al: Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995;25:3199
89. Dagfinrud H, Kjekken I, Mowinckel P, Hagen KB, Kvien TK. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J Rheumatol* 2005;32:516-23.
90. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005;53:5-11.
91. Daltroy LH, Larson MG, Roberts WN, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990;17:946-50.
92. Dalyan M, Gunter A, Tuncer S, Bilgic A, Arasil T. Disability in ankylosing spondylitis. *Disabil Rehabil* 1999;21:74-79.
93. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.
94. Davis JC, Jr et al. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2005;32:1751-1754.
95. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1787-8.

96. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252-4.
97. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156-63.
98. Doran MF, Brophy S, Mackay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316–20.
99. Dougados M, Combe B, Braun J, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430-5.
100. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Amor B. Evaluation of a functional index for patients with ankylosing spondylitis [letter]. *J Rheumatol* 1990;17:1254-5.
101. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Mery C, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:302-7.
102. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:966-970.
103. Dougados M, Revel M, Khan MA. Management of spondyloarthropathy. In van de Putte LBA, Furst DE, Williams HJ, van Riel PLCM (Eds.): *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders*. New York, Marcel Dekker 1997:375-406.
104. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249-51.
105. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218,1991.
106. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-26.
107. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
108. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.

109. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-17.
110. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1317-25.
111. Eustace S, Coughlan RJ, McCarthy C. Ankylosing spondylitis: a comparison of clinical and radiographic features in men and women. *Ir Med J* 1993;86:120–2.
112. Feldtkeller E, Bruckel J and Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheum* 2000;12:239-247.
113. Fries JF, Spitz P, Kraines RG et al.: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
114. Galocha B, de Castro JA. Folding of HLA-B27 subtypes is determined by the global effect of polymorphic residues and shows incomplete correspondence to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:401-12.
115. Garrett S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26:186-90.
116. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheum* 1994;21:2286-91.
117. Gladman DD. Established criteria for disease controlling drugs in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:793-794
118. Goei The HS, Steven MM, van der Linden S, et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985;24:242.
119. Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis—more girls than we thought? *J Rheumatol* 1997;24:735–7.
120. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: A comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. *J Rheumatol* 1984;11:788
121. Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: prevalence and demography. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. St Louis: Mosby 1998;6:15-16.
122. Gran JT, Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:319-34.
123. Gran JT, Ostensen M, Husby G. A clinical comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985b;12:126–9.

124. Gran JT. An epidemiologic survey of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1985a;4:161-9.
125. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$ ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
126. Guillemin F, Challier B, Urlacher F, Vancon G, and Pourel J. Quality of life in ankylosing spondylitis: validation of the Ankylosing Spondylitis Arthritis Impact Measurement Scales 2, a modified Arthritis Impact Measurement Scales questionnaire. *Arthritis Care Res* 1999;12:157-162
127. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
128. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-8.
129. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J., Heldmann F., Wong R.L., Kupper H., et al: Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1981-1991.
130. Haywood KL, Garratt AM, Dawes PT. Patient-assessed health in ankylosing spondylitis: a structured review. *Rheumatology* 2005;44:577-86.
131. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002;41:1295-302.
132. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Spinal mobility in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2004;43:750-7.
133. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234-40.
134. Helliwell PS, Marzo-Ortega H, Tennant A. Comparison of a disease-specific and generic instruments for measuring health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3098.
135. Helliwell PS, Wright V. Ankylosing spondylitis. In: Bellamy N, ed. *Prognosis in the rheumatic diseases*. Dordrecht: Kluwer, 1991: 133-52.
136. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Maradit Kremers H, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 15–25.

137. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.
138. Heuft-Dorenbosch, Landewe R, Weijers R, Wanders A, Houben H, Van der Linden S, et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis* 2006;65:804-8.
139. Hill HFH, Hill AGS, Bodmer JG. Clinical diagnosis of ankylosing spondylitis in women and relation to presence of HLA-B27. *Ann Rheum Dis* 1976;35:267-70.
140. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000;48:1353-55.
141. Huang C-M, Huang P-H, Chen C-L. Interleukin-1 beta, Interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Mid Taiwan J Med* 2009;14:10-5.
142. Hulsmeyer M, Fiorillo MT, Bettosini F, et al. Dual, HLA-B27 subtype-dependent conformation of a self-peptide. *J Exp Med* 2004;199:271-81.
143. IMGT/HLA Database. <http://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/imgt/hla/allele.cgi>.
144. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
145. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008;58:2307-17.
146. Jarrett SJ, Sivera F, Cawke LS, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1466-9.
147. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS metrology index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8
148. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol* 1993;20:2069-72.
149. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garret SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996b;23:487-90.
150. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996a;35:66-71.

151. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondylarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993;20:1900-4.
152. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al: Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum* 1985;28:40.
153. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog J, eds. *The spondyloarthritides*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
154. Kirwan JR, Reeback JS. Stanford Health Assessment Questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986;25(2):206-9.
155. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002;46:2972-82.
156. Kollnberger S, Chan A, Sun MY, et al. Interaction of HLA-B27 homodimers with KIR3DL1 and KIR3DL2, unlike HLA-B27 heterodimers, is independent of the sequence of bound peptide. *Eur J Immunol* 2007;37:1313-22.
157. Kuhne M, Erben U, Schulze-Tanzil G, et al. HLA-B27-restricted antigen presentation by human chondrocytes to CD8+ T cells: potential contribution to local immunopathologic processes in ankylosing spondylitis. *Arthritis rheum* 2009; 60:1635-46.
158. Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316-21.
159. Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis* 2009;68:863-867.
160. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in the severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-638.
161. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, et al: HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1995;45:169
162. Lories RJ, Derese I, de Bari C, et al. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:489-97.
163. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571-9.
164. Louis E, Franchimont D, Piron A et al. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113:401-406.

165. Lubrano E, Helliwell PS. Deterioration in anthropometric Measures over six years in patients with ankylosing spondylitis: an initial comparison with disease duration and reported exercise frequency. *Physiotherapy* 1999;85:138-43.
166. Lukas C, Landewe R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
167. Machado P, Landewe R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
168. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009b;60:93-102.
169. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman DD, et al. Association of a specific ERAP1/ARTS1 haplotype with disease susceptibility in ankylosing spondylitis. *Arthritis rheum* 2009a;60:1317-23.
170. Maksymowych WP, Rahman P, Reeve JP, et al. Association of the IL1 gene cluster with susceptibility to ankylosing spondylitis: an analysis of three Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2006;54:974-85.
171. Marie P: Sur la spondylose rhizomelique. *Revue Medicale* 18:285, 1889.
172. Masi AT, Wilkins WR. Does male:female sex ratio in ankylosing spondylitis change with age? [letter]. *J Rheumatol* 1996;23:947-8.
173. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988;15:1109-14.
174. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Outcome of possible ankylosing spondylitis in a 10 years` follow-up study. *Clin Rheumatol* 1987;6(Suppl 2):60-6.
175. McMaster MJ. Osteotomy of the cervical spine in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:197-203.
176. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;163:6665-70.
177. Moll JM et al. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter`s disease, the intestinal arthropathies, and Behcet`s syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:343-364

178. Moncur C, Cannon GW, Shaw M, Willardson D, Clegg DO. Inter-observer reliability of the Spondylitis Functional Index instruments for assessing spondylarthropathies. *Arthritis Care Res* 1996;9:182-8.
179. Moncur C. Ankylosing spondylitis measures. *Arthritis Care Res* 2003;49:S197-S209
180. Nasution AR, Marjuadi A, Kunmartini S, et al: HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1997;24:1111
181. O'Neill TW, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:705-6.
182. Olivieri I, D'Angelo S, Scarano E, et al. The HLA-B\*2709 subtype in a woman with early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2007;55:2805-7.
183. Oostveen J, Prevo R, den Boer J et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;26:1953-8.
184. Pham T, Landewe R, van der Linden S, Dougados M, Sieper J, Braun J, et al. An international study on starting tumor necrosis factor-blocking agents in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1620-5
185. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(8):1369-74.
186. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, et al. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1726-7.
187. Puhakka KB, Melsen F, Jurik AG, Boel LW, Vesterlay A, Egund N. MR imaging of the normal sacroiliac joint with correlation to histology. *Skeletal Radiol* 2004;33:15-28.
188. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, et al. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1020-5.
189. Resnick D, Niyawama C. Ankylosing spondylitis. In: Resnick D, ed. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1994:1008-74.
190. Resnick D. Radiology of seronegative spondyloarthropathies. *Clin Orthop Relat Res* 1979;143:38-45.
191. Rigby AS, Silman AJ: Outcome assessment in clinical trials of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:321-2.
192. Robertson LP and Davis MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1565-1568.
193. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis* 2009c;68:1520-7.

194. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;52:1000-8.
195. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009a;68:770-6.
196. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78
197. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.
198. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004a;63:535-43.
199. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31
200. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009b;68:777-83
201. Rudwaleit M, Listing J, Brandt, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004b;63:665-670.
202. Rueda B, Orozco G, Raya E, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1451-4.
203. Ruof J, Sangha O, Stucki G. Comparative responsiveness of 3 functional indices in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999b;26:1959-63.
204. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A Literature Review. *J Rheumatol* 1999c;26:955-60.
205. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis. A literature review. *J Rheumatol* 1999a;26:966-70.

206. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Bértolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010; 37: 1195-9.
207. Santos SG, Lynch S, Campbell EC, et al. Induction of HLA-B27 heavy chain homodimer formation after activation in dendritic cells. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R100.
208. Sany J, Rosenberg F, Panis G, Serre H. Unclassified HLA-B27 inflammatory rheumatic diseases: follow-up of 23 patients. *Arthritis Rheum* 1980;23:258–9.
209. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431-5.
210. Schattenkirchner M, Krüger K. Natural course and prognosis of HLA-B27 positive oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6(Suppl 2):83-6.
211. Schett G, Landewe R, van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis* 2007;66:709–11.
212. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):S20-7.
213. Sengupta R, Stone M. The assessment of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;Vol 3:496-503.
214. Sheehan NJ et al. Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1986;25:171-174.
215. Shi S, Ciurli C, Cartman A, et al. Experimental immunity to the G1 domain of the proteoglycan versican induces spondylitis and sacroiliitis, of a kind seen in human spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2003;48:2903-15.
216. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosage of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
217. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann K-G, Landewe R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009b;68(Suppl II):ii1-44.
218. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009a;68:784-8.
219. Sims AM, Barnardo M, Herzberg I, et al. Non-B27 MHC associations of ankylosing spondylitis. *Genes Immun* 2007;8:115-23.

220. Sims AM, Timms AE, Bruges-Armas J, et al. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphism confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1305-9.
221. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55 : 348 – 52.
222. Sonel B, Tutkak H, Duzgun N. Serum levels of IL-1 beta, TNF-alpha, IL-8, and acute phase proteins in seronegative spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2002;69:463-7.
223. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010a;62:1290-7.
224. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept – an open label 24-week study. *Ann Rheum Dis* 2010b;69(Suppl 3):60.
225. Song I-H, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, Krause A, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590–596.
226. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Heijde D et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year. *J Rheumatol* 1999c;26:997-1002.
227. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, Dougados M, Mielants H, van de Tempel H, et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:125-32.
228. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999b;26:980-4.
229. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999a;26:961-65.
230. Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewe R, Dougados M, van der Linden, Mielants H, et al. Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology* 2005;44:789-95.
231. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53:445–51.

232. Stone MA et al. Longitudinal Analyses of disease outcomes in Ankylosing Spondylitis yield insight into the natural history of AS [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2007;66
233. Stone MA, Payne U, PachecoTena C et al. Cytokine correlates of clinical response patterns to infliximab treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:84-87.
234. Strumpell A: *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*. Leipzig, Vogel, 1884, Band2, Teil2, pp152-153.
235. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009;60:1977-84.
236. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, et al: The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:330-5.
237. Timms AE, Crane AM, Sims AM, et al. The interleukin 1 gene cluster contains a major susceptibility locus for ankylosing spondylitis. *Am J Hum Genet* 2004;75:587-95.
238. Toussirot E, Lafforgue P, Boucraut J, et al. Serum levels of IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , soluble interleukin 2 receptor and soluble CD8 in seronegative spondylarthropathies. *Rheumatol Int* 1994;13:175-80.
239. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2006;54:1317-27.
240. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, Reveille JD, Tsui FWL. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R513-25.
241. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005c;52:1205-15.
242. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, on behalf of the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997;24:2225-9.
243. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis: progress report of the ASAS Working Group. *J Rheumatol* 1999;26:951-4.
244. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005b;52:582-91.

245. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
246. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. MRI-inflammation on the vertebral unit (vu) only marginally contributes to new syndesmophyte formation in that unit: a multi-level analysis. *Ann Rheum Dis* 2008c;58(Suppl II):130.
247. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008b;58:3063-70.
248. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following 2 years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:3063-70.
249. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008a;58:1324-31.
250. van der Heijde D, Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J Rheumatol* 2005a;32:2048-9.
251. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewe R, for the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009b;68:1811-1818.
252. van der Heijde D, Maksymowych W. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2010;69:949-954.
253. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduced the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008e;67:1218-21.
254. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009a;11:R127.
255. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009c;68:922-9.
256. van der Heijde D, Seper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, Rudwaleit M, Braun J, for the Assessment of SpondyloArthritis international

- Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-908.
257. van der Heijde D, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Landewe R. Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):98.
258. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 538 – 41 .
259. van der Linden MW, Huizinga TW, Stoeken DJ. Determination of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 production in a whole blood stimulation system: assessment of laboratory error and individual variation. *J Immunol Methods* 1998; 218:63-71
260. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis. In: *Rheumatology Harris: Kelley`s Textbook of Rheumatology*, 6th ed. 2005;69:1039-1039.
261. Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984a;27:361-8.
262. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patient with the general population. *Arthritis Rheum* 1984b;27:241.
263. van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;45:430-8.
264. van Tubergen A, van der Heijde D, Anderson J et al.: for the ASAS Working Group. *Ann Rheum Dis* 2003;62:215-21.
265. Vazquez-Del MM, Garcia-Gonzalez A, Munoz-Valle JF, et al. Interleukin  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and cellular proliferation index in peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:522-6.
266. Vosse D, van der Heijde DM, Landewe R, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:770-4.
267. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005a;64:988-94.
268. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available method based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004;50:2622-32.

269. Wanders AJ, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005b;52:1756-65.
270. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999;12:247-55.
271. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:815-827.
272. Wells G, Boers M, Shea B et al. Sensitivity to change of generic quality of life instruments in patients with rheumatoid arthritis: preliminary findings in the generic health OMERACT study. OMERACT/ILAR Task Force on Generic Quality of Life. *Life Outcome Measures in Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol* 1999;26:217-21.
273. Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93.
274. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL, Laan RF, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009-17.
275. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349: 170-173.
276. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Relationship between inflammation and joint destruction in early rheumatoid arthritis: a mathematical description. *Ann Rheum Dis* 2004 Jul;63(7):848-52.
277. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 1990;17:1649-52.
278. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;1447-85.
279. WTCCC,TASC. Association scan of 14 500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39:1329-37.
280. Xiang YJ and Dai SM. Prevalence of rheumatic diseases and disability in China. *Rheumatology Int* 2009;29:481-90.
281. Yildirim K et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J* 2004;97:350-353.
282. Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998;27:311-20.

283. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004;50:2246–54.
284. Zhang Y, Guerassimov A, Leroux JY, et al. Arthritis induced by proteoglycan aggrecan G1 domain in BALB/c mice. Evidence for t cell involvement and the immunosuppressive influence of keratan sulfate on recognition of t and b cell epitopes. *J Clin Invest* 1998;101:1678-86.
285. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22
286. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 (Suppl. 39):S133-S141.
287. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006a;65:442-452.
288. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006b;65:423-32.