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

А в т о р е ф е р а т

на дисертационен труд за присъждане
на научно-образователна степен "доктор"
Научна специалност 03.01.18. – ревматология

Научен ръководител:
Проф. д-р Румен Стоилов, дм

Научен консултант:
Доц. д-р Ирена Манолова, дм

София, 2012

Дисертационният труд е написан на 195 стандартни машинописни страници. Съдържа 32 таблици и 36 фигури. Литературната справка включва 288 заглавия – 7 на кирилица и 281 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 4 публикации, 4 участия в български и международни научни форуми (конгреси и конференции), 5 цитирания в български списания.

Дисертантът е асистент в Клиниката по ревматология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски" – София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за представяне пред научно жури от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет – София. Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в отдел „Наука" на Медицински факултет.

Научно жури:

1. **Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн** – УМБАЛ „Св. Иван Рилски", Клиника по ревматология, КВБ, МФ на МУ – София
2. **Проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм** – УМБАЛ „Св. Иван Рилски", Клиника по ревматология, КВБ, МФ на МУ – София
3. **Проф. д-р Панайот Цонков Солаков, дмн – външен** за МУ – София, ДКЦ „Св. Георги" към УМБАЛ „Св. Георги", гр. Пловдив, пенсионер от 2000 г.
4. **Доц. д-р Анастас Згуров Баталов, дм – външен** за МУ – София, Клиника по ревматология, КПВБ, УМБАЛ „Св. Георги", МУ – Пловдив
5. **Доц. д-р Мария Стоянова Панчовска-Мочева, дм – външен** за МУ – София, КПВБ, МБАЛ „Св. Мина", МУ – Пловдив

Резервни членове:

6. **Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн – вътрешен** резервен член, УМБАЛ „Св. Иван Рилски", Клиника по ревматология, КВБ, МФ на МУ – София
7. **Проф. д-р Детелин Михайлов Димов, дмн – външен** резервен член, МЦ „Ангио", пенсионер

Дата на защитата: 11. 02. 2013 г. 13.30 ч.

Място на защитата: Аудитория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски" – София, бул. „Акад. Иван Евстатиев Гешов" № 15

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 4
1. Въведение 5
2. Цел и задачи 7
3. Материали и методи 7
3.1. Пациенти 7
3.2. Подход на изследването 9
3.3. Дизайн на проучването 9
3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването 10
4. Резултати и обсъждане 12
4.1. Клиничнолабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност при крос-секционния анализ 12
4.2. Чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност на СУЕ и СРП за измерване на болестната активността на АС, класифицирана като такава, въз основа на оценката на лекаря, на пациента и BASDAI 25
4.3. Серумни нива на TNF-α във връзка с болестната активност при АС 28
4.4. Клинична оценка на физическата функция при изходното изследване 30
4.5. Връзка между физическата функция и болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при АС 33
4.6. Полови различия в клиничните характеристики, рентгенографския скор и функционалните резултати при АС ... 38
4.7. Оценка на промяната в болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на критериите за отговор към терапията (ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия) при проспективното проучване 43
Изводи 51
Приноси 54
Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд 56
Научни съобщения, **изнесени на научни форуми** 56

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АС	–	анкилозиращ спондилит
БМАРЛ	–	болестомодифициращи антиревматични лекарства
ВАС	–	визуална аналогова скала
МРИ	–	магнитнорезонансно изследване
НСПВС	–	нестероидни противовъзпалителни средства
ППС	–	положителна предиктивна стойност
СпА	–	спондилоартрит
СРП	–	С-реактивен протеин
СУЕ	–	скорост на утаяване на еритроцитите
ASAS	–	Assessment of SpondyloArthritis internatonal Society
ASAS 5/6	–	критерии за подобрение на ASAS 20% в поне пет от шест сфери
ASAS	–	критерии за частична ремисия на ASAS
ASAS20	–	критерии за подобрение на ASAS 20%
ASAS40	–	критерии за подобрение 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
AUC	–	Area under the curve
BASDAI	–	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	–	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	–	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
DFI	–	Dougados Functional Index
EULAR	–	European League Against Rheumatism
GLM	–	General linear model
HAQ-S	–	Health Assessment Questionnaire за спондилоартропатиите
HLA-B27	–	Human leukocyte antigen B27
mSASSS	–	модифициран Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
NYHA	–	New York Heart Association
OMERACT	–	Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials
OR	–	Odds Ratio
ROC	–	Receive Operator Characteristics
SD	–	Standard Deviation
TNF-α	–	Tumor Necrosis Factor-α

1. ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие в областта на спондилоартритите (СпА) настъпиха значителни промени. Несъмнено те са откључени 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 днешно време 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 internatonal Society – ASAS), известна преди като ASsessment in Ankylosing Spondylitis. Тя е основана през 1995 г. с цел създаване на единство в множеството от изследвания в областта на АС и подобряване оценката на това инвалидизиращо заболяване. Покъсно разширява обсега на дейността си към целия спектър от СпА и разпростира работата си върху терапевтичния отговор в клиничните проучвания, преоценката на съществуващите класификационни критерии и създаването 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 на фармацевтичната индустрия с конкретен интерес и експертен опит в областта на АС и други участници. Работи в тясно сътрудничество с други организации, като групата Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials (OMERACT), чийто главен интерес е дизайнът 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 магнитнорезонансно 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.

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 подобрение по отношение на симптомите на АС, както и във физическата функция, но все още не е доказан ефектът им върху прогресията на структурната увреда. Тъй като структурните поражения определят дълготрайните последствия на АС, необходимо е да се потърсят специфични лечебни средства,, модифициращи този изход от болестта.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

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:

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-реактивен протеин, в оценката на болестната активност при анкилозиращия спондилит.
3. Да се проучи връзката на серумните нива на проинфламаторния цитокин TNF-α 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 скора ASDAS, към различни терапевтични режими на проследените проспективно на 12-ия месец болни.
7. Да се направи сравнителна оценка на приложимостта и свойствата на различните средства и въпросници, използвани при клиничното проследяване на болните, и да се определи ефектът от терапията.

3. 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 (± SD) 40.11 ± 11.55 г. (от 18 до 71 г.). 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. На таблица 1 са представени демографските характеристики на цялата изследвана популация от 183 болни.

Таблица 1. Изходни демографски характеристики на популацията от 183 болни, включени в проучването

Демографски характеристики	**Стойности**
Възраст (год.), mean ± SD (range)	40 ± 12 (18-71)
Пол (% мъже)	81%
Продължителност на болестта (год.), mean ± SD (range)	14 ± 10 (0.5-52)
Средна възраст при началото на оплакванията (год.), mean ± SD (range)	27 ± 8 (7-48)
Периферен артрит (%)	34%
HLA-B27 (+) (%)	91%
Терапия	
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 18 г.

2. Потвърдена диагноза на АС съгласно модифицираните нюйоркски критерии, 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 (≤ 3 g/дневно), Methotrexate (7.5 до 25 mg/седмично) и anti-NF-α 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. Тежкопрогресиращо или неконтролирано соматично заболяване, което би повлияло участието в проучването.

3.2. Подход на изследването

1. Проспективен подбор на подходящи пациенти от 2007 г. до 2011 г.

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 скорове от попълнените въпросници, индекси и BAC.

3. Определяне на възпалителните биомаркери СУЕ и С-реактивен протеин (СРП), както и серумното ниво на проинфламаторния цитокин TNF-α.

4. Разчитане на рентгенографиите на поясния и шийния сегмент на гръбначния стълб в профилна проекция.

5. Статистическа обработка на данните.

3.3. Дизайн на проучването

Крос-секционно проучване

Бяха събрани 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. Информацията за всеки пациент обобщихме в изготвен за целите на проучването протокол. Всички пациенти с данни от базисното изследване бяха използвани за крос-секционния анализ (n = 183). Изследвахме едномоментно серумната концентрация на TNF-α при 75 болни от кохортата, включени в крос-секционното проучване, и при 37 здрави лица.

Лонгитудинално проучване

За лонгитудиналните анализи бяха включени всички пациенти с поне една проследяваща визита на 12-ия 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 ОДА

- Оценка на аксиалния статус чрез комплексния индекс Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI).
- 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).
- "Оценка на пациента за болестната активност" и "Оценка на лекаря за болестната активност" върху 10 cm хоризонтални ВАС.

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 ≥ 4 – като сигурна болестна активност.

- Оценка на болестната активност чрез Ankylosing Spondylitis Disease Actvity Score (ASDAS), калкулиран по двете формули: ASDAS-CRP = 0.12 x Back Pain + 0.06 x Duration of Morning Stiffness + 0.11 x Patient Global + 0.07 x Peripheral Pain/Swelling + 0.58 x Ln (CRP+1) и ASDAS-ESR = 0.08 x Back Pain + 0.07 x Duration of Morning Stiffness + 0.11 x Patient Global + 0.09 x Peripheral Pain/Swelling + 0.29 x $\sqrt{}$(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).
- Dougados Functional Index (DFI).

- Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S).

3.4.1.5. Оценка на отговора към терапията

- Критерии за подобрение ASAS20
- Критерии за подобрение ASAS40
- Критерии за подобрение ASAS5/6
- Критерии на ASAS за частична ремисия
- Промяна в ASDAS $\Delta \geq 1.1$ единици – клинично значимо подобрение
- Промяна в ASDAS $\Delta \geq 2.0$ единици – голямо подобрение

3.4.2. Оценка на рентгеновите промени

- За рентгенографската оценка на структурните увреди на гръбнака беше приложен modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS).

3.4.3. Лабораторни методи за изследване на биомаркерите за болестна активност

- С-реактивният протеин беше изследван чрез нефелометричен анализ (mg/l, норма < 6).
- СУЕ беше измерена по метода на Westergren (mm/h; нормални стойности за мъже 0-20, за жени 0-28).

По подобие на други клинични проучвания приехме за повишени стойности на СУЕ > 28 mm/h, а за СРП > 6 mg/l.

- Определяне на TNF-α с твърдофазов високочувствителен имуноензимен метод и търговски китове.

3.4.4. Статистически методи

- Дескриптивна статистика
- Student t-тест, ANOVA тест, Mann-Whitney U-тест
- χ^2 тест
- Paired-Samples T-тест, Two-Related-Samples Test за свързани извадки
- ROC (receive operator characteristics) криви за определяне на „точката на прекъсване" (cutt of value) на СУЕ и СРП в измерването на болестната активност
- Корелационен анализ
- Анализ на ковариацията General linear model (GLM).
- Множествен линеен регресионен и логистичен регресионен анализ. 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.

- Ординална логистична регресия

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.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. Клиничнолабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност при крос-секционния анализ

4.1.1. В цялата кохорта болни

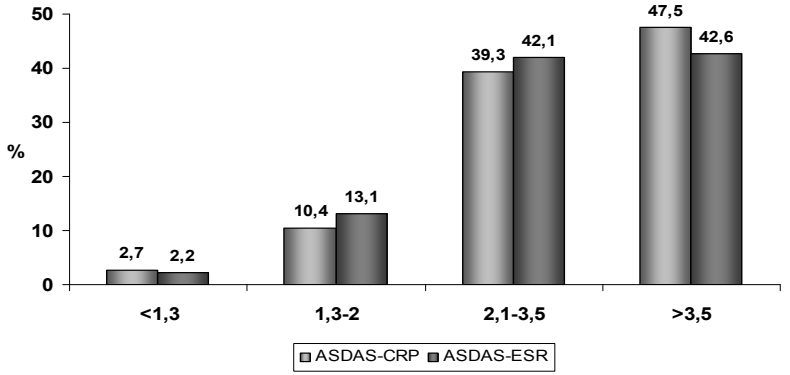
4.1.1.1. Клинични показатели за болестна активност

Средните стойности (mean ± SD) на клиничните параметри и делът на пациентите с активно заболяване са представени в таблица 2. ASDAS-CRP и ASDAS-ESR имаха медиана, близка до средата от обхвата на скоровете (ASDAS-CRP 3.5; ASDAS-ESR 3.3). Четири и съответно пет болни показаха нормални или близки до нормалните резултати за ASDAS-CRP и ASDAS-ESR.

Таблица 2. Клинични и лабораторни параметри на болестната активност в цялата кохорта 183 болни с АС

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

Категоризирахме болните според нивото на болестна активност, съобразно ASDAS-CRP и ASDAS-ESR (фиг. 1).



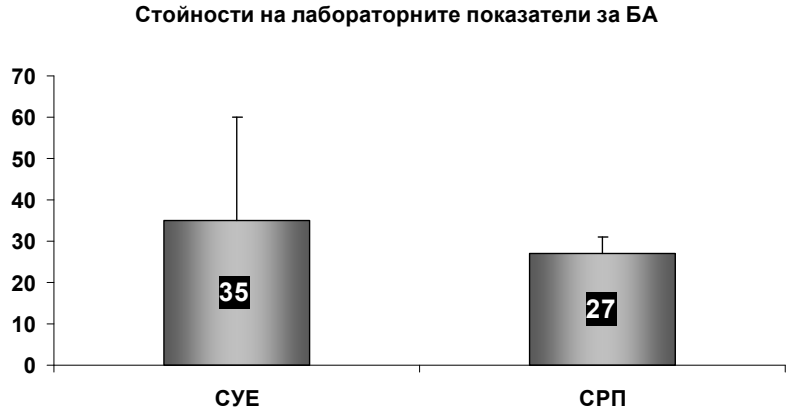
Фиг. 1. Стратификация на болните според нивото на болестна активност съобразно ASDAS

При изследването на болестната активност за цялата кохорта от 183 болни, включени в крос-секционния анализ, установихме най-висок процент на болните с активно заболяване при оценката с двете формули на ASDAS. Средната стойност за болестната активност при оценката ѝ от лекаря беше по-ниска от тази по самооценка на пациента на ВАС (без статистическа значимост). 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 скора. Медианите на двата ASDAS скора 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 делът на тези с активност на болестния процес, въпреки провежданата медикаментозна терапия с различни групи фармакологични средства.

4.1.1.2. Лабораторни биомаркери за болестна активност

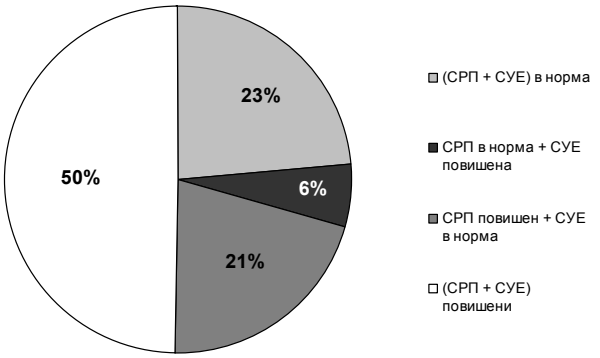
Мнозинството от болните имаха повишени стойности на всеки един от острофазовите възпалителни показатели: СУЕ > 28 mm/h установихме при 56% от случаите и СРП > 6 mg/l при 71%. Средната стойност на СУЕ (mean ± SD) беше 35 ± 25 (фиг. 2), като индивидуалните резултати варираха в много широк диапазон

(1-130 mm/h). 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 mg/l).



Фиг. 2. Стойности на лабораторните показатели (mean ± 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 четиридесет 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 са представени в табл. 3.

Таблица 3. Корелационна матрица за връзката на биологичните маркери и клиничните индекси за активност в изследваната кохорта от 183 болни

Клинични показатели за болестна активност	**СУЕ**	**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

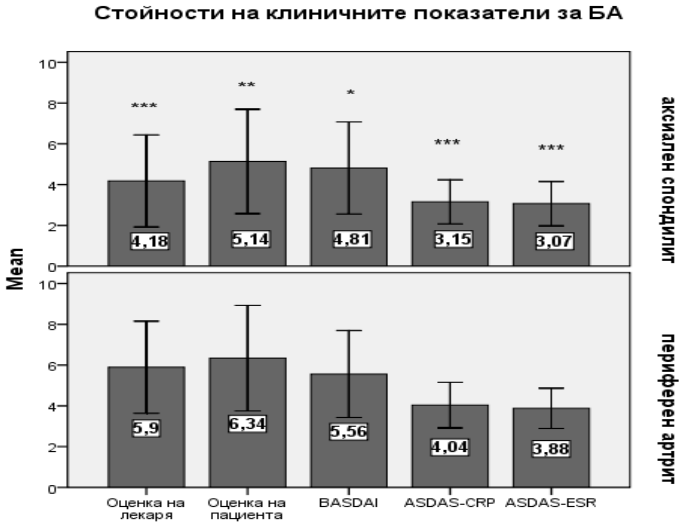
Проведените от нас анализи на връзката между клиничните и лабораторните параметри на болестната активност показаха най-добра корелация между двата ASDAS скора с всеки един от двата възпалителни биомаркера – СУЕ и СРП. Корелационната зависимост на BASDAI с тях беше слаба към умерена. Това е в съответствие с формираното становище за слаба връзка между острофазовия отговор и BASDAI. 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. Липсата на корелация между BASDAI и тези възпалителни биомаркери може да е вследствие и на невъзможността на индекса да отразява точно болестната активност. 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.

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 болни със съпътстващ периферен артрит (14.21 ± 10.13) спрямо тези със самостоятелно изявен аксиален спондилит (12.59 ± 8.67), без разликата да достига статистическа значимост. Най-чест беше синовитът на коленните стави (62.9%), последван от коксит (50%), артрит на раменните (38.7%) и глезенните стави (33.9%).

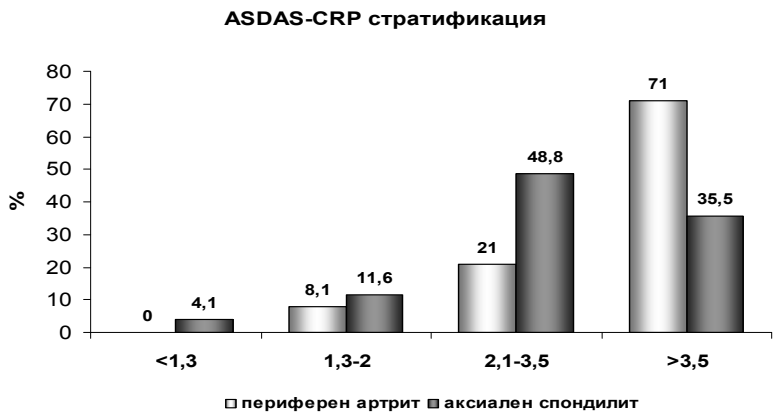
4.1.2.1. По отношение на клиничните показатели за болестната активност

Сравнението на средните стойности (mean ± SD) показа сигнификантно повишени резултати и за петте клинични показателя за болестна активност при наличен синовит на една или повече периферни стави (фиг. 4).



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)

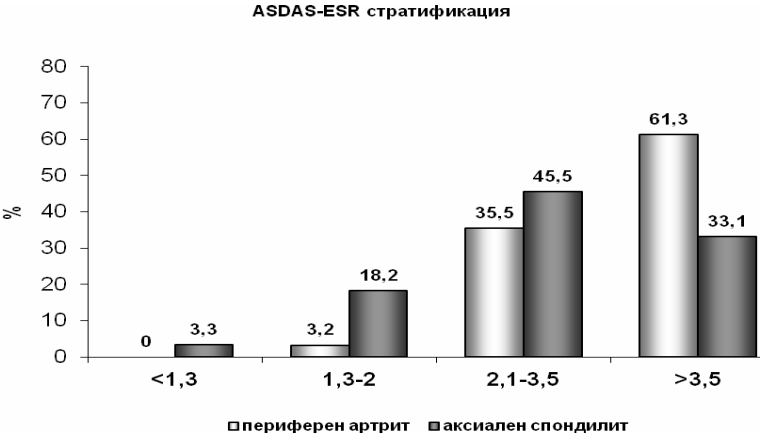
Разграничихме болните от тези две групи и според вариациите в болестната активност, определена с ASDAS. Установихме, че в групата на болните с периферен артрит най-голям беше делът на пациентите с много висока болестна активност (71%) (фиг. 5). Той беше двукратно по-висок сред пациентите с периферен 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, $p = 0.0001$).



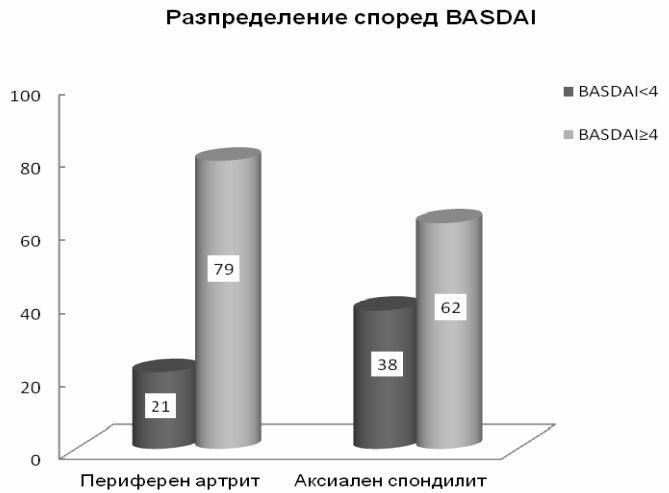
Фиг. 5. Стратификация и процентно съотношение на болните с изолирано ангажиране на гръбнака (аксиален спондилит) и със съпътстващ активен периферен артрит (периферен артрит) според нивото на болестна активност съобразно ASDAS-CRP

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

Оценихме дяловото съотношение между болните с периферен артрит и тези с изолиран спондилит според категорията на болестна активност, определена въз основа на индекса BASDAI, и установихме, че и в двете групи процентно преобладават болните с активност на болестта. Делът на болните с активност на заболяването беше 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. 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



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

Резултатите от проведените анализи пораждат извода, че при наличие на периферен артрит е налице достоверно по-висока болестна активност, класифицирана въз основа на петте клинич-

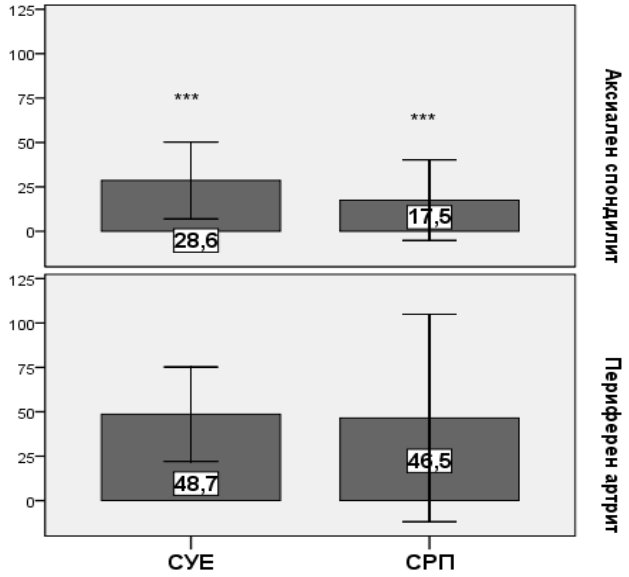
ни показателя, в сравнение с болните с изолиран спондилит. Активният периферен артрит обуславя задължително наличие на болестна активност, дефинирана с ASDAS. Данните илюстрират, че ASDAS скоровете имат по-добра способност да разграничават различните нива на болестна активност, в сравнение с BASDAI.

4.1.2.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП

От направения паралел между болните с периферен артрит и изолиран спондилит установихме, че преобладаващият процент от пациентите и в двете групи са с повишени стойности на СРП. По отношение на СУЕ в групата с изолирано гръбначно ангажиране този показател беше повишен само при 44.6% (фиг. 8). При тях по-често се срещаха нормални или леко повишени стойности на двата острофазови реактанта. Средните величини на СУЕ и СРП се различаваха сигнификантно в двете изследвани групи и имаха по-високи стойности при наличен синовит на периферни стави 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

Едномерните корелации са представени в табл. 4 и 5.

Таблица 4. 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

Таблица 5. 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 показателя за болестна активност. СРП не показа асоциация с BASDAI и глобалната оценка на пациента при тези случаи (табл. 5). При двете групи 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 за РА и възпалителните биомаркери са компонент от него. BASDAI не показа 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 поражда необходимостта от изследването на положителната им предиктивна стойност (ППС) за измерването на активността на АС.

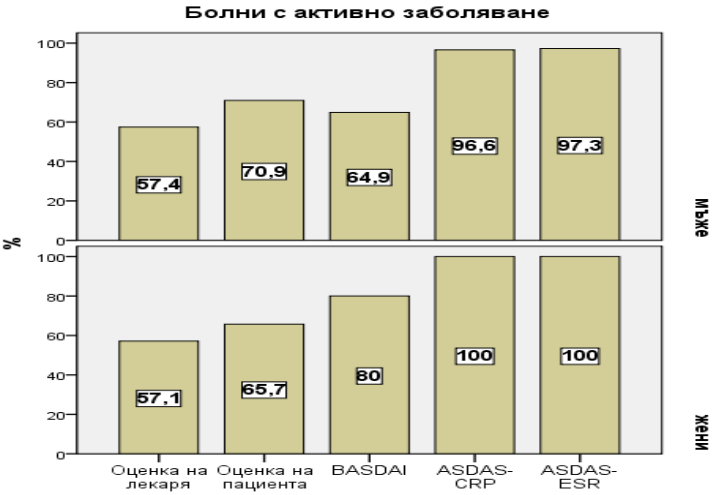
4.1.3. Сравнителен анализ на болестната активност между мъжете и жените с АС

В изследваната кохорта бяха анализирани общо 148 мъже и 35 жени. Изходните демографски данни и характеристики (въз-

раст, HLA-B27 – позитивност, продължителност на болестта и възраст при стартирането на заболяването) бяха балансирани при двата пола. Данните са представени в раздел 4.6 табл. 13.

4.1.3.1. По отношение на клиничните показатели на болестната активност

Процентното съотношение на мъжете и жените с активност на заболяването, дефинирана на базата на петте клинични показателя, е представено на фиг. 10. Средните стойности (mean ± SD) на параметрите са показани на фиг. 11.



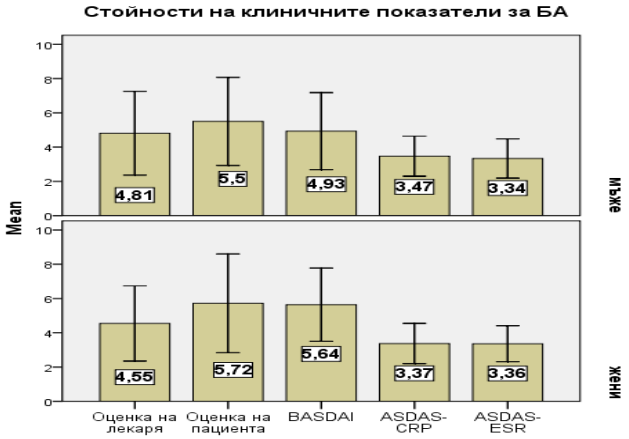
Фиг. 10. Процент на болните с активност на АС според различните клинични показатели за болестна активност при двата пола

При анализирането на половите разлики в клиничните параметри на болестната активност установихме тенденция за по-висока средна стойност на BASDAI, без разликата да достига статистическа значимост (p = 0.08). Пропорцията на жените с болестна активност, определена с BASDAI, също беше незначимо по-голяма спрямо мъжете (p = 0.085). Не установихме сигнификантна разлика в средните стойности на останалите показатели за активност.

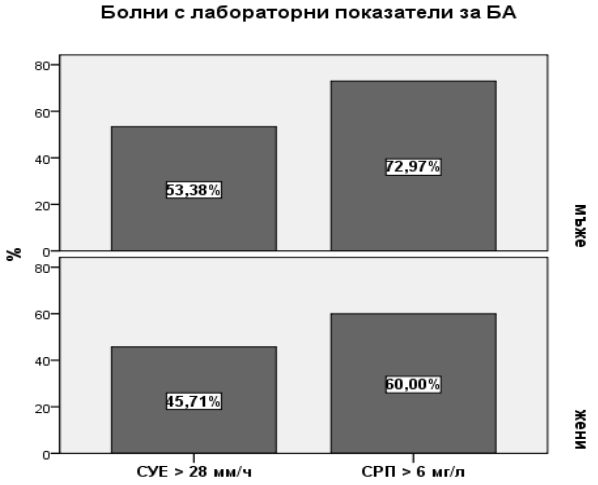
4.1.3.2. По отношение на възпалителните биомаркери СУЕ и СРП

Не установихме достоверна разлика в процентното съотношение между мъжете и жените със завишени острофазови реак-

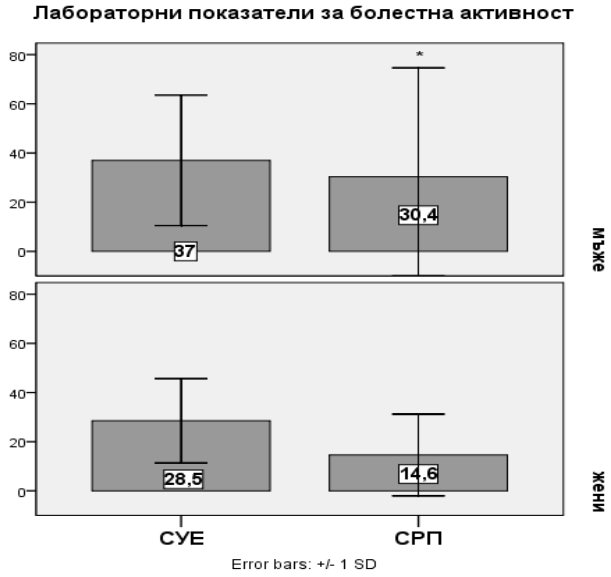
танти СУЕ и СРП (фиг. 12). Мъжете, страдащи от АС, имаха статистически сигнификантно по-високи средни стойности на СРП, в сравнение с жените ($p < 0.05$) (фиг. 13).



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



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



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

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

Едномерните корелации при групирането по пол са представени в табл. 6 и 7.

Таблица 6. 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

Таблица 7. 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

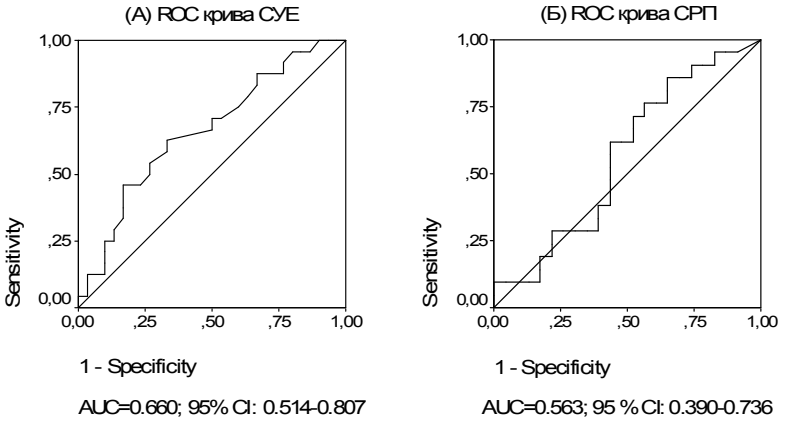
При мъжете установихме връзка между всички клинични параметри на болестната активност с двата острофазови реактанта. При жените оценката на лекаря и пациента не показаха връзка със СУЕ и СРП. При двата пола отново най-силна пряка връзка намерихме за ASDAS със СУЕ и СРП, потвърждаващо добрите свойства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

4.2. Чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност на СУЕ и СРП за измерване на болестната активността на АС, класифицирана като такава, въз основа на оценката на лекаря, на пациента и BASDAI

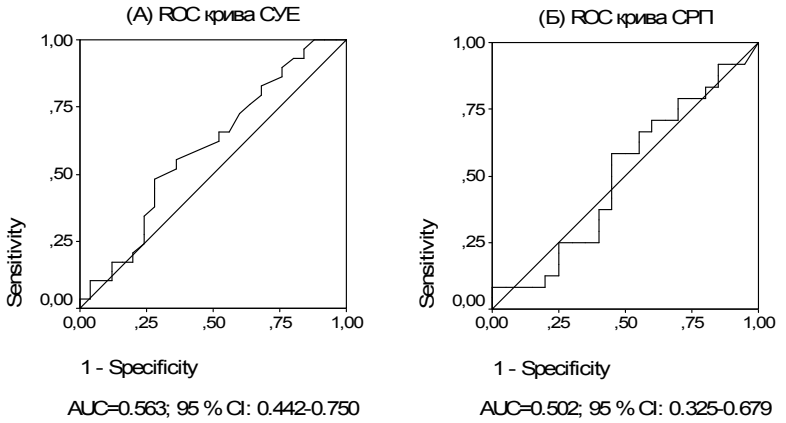
За да определим праговите стойности на СУЕ и СРП за измерването на болестната активност, които дават най-добрата комбинация на резултатите за сензитивност и специфичност, калкулирахме ROC кривите за двата острофазови реактанта спрямо трите клинични показателя (BASDAI, глобална оценка на лекаря и пациента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

На фиг. 14 и 15 са представени 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 тази 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 очевид-

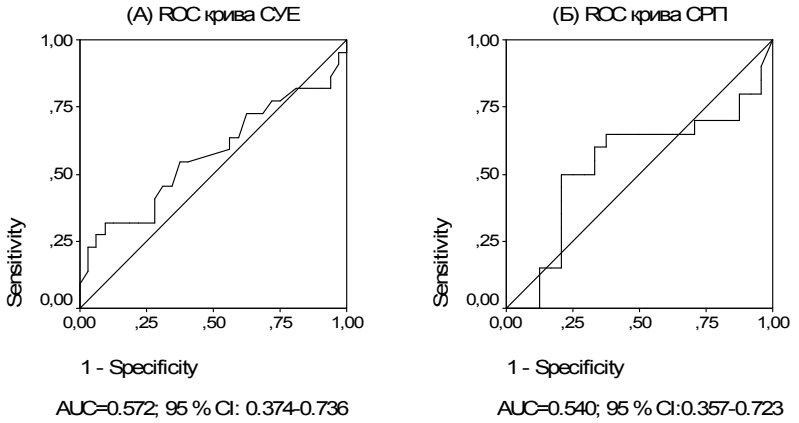
ни разлики. Най-малка е площта под кривите за СУЕ и СРП спрямо BASDAI (фиг. 16).



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. 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 ≥ 21 mm/h и СРП > 6 mg/l 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. 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 на табл. 8.

Таблица 8. Резултати за чувствителност, специфичност и положителна предиктивна стойност (ППС) на СУЕ и СРП

Клинични показатели за болестна активност	**Величина на СУЕ (mm/h) и СРП (mg/l)**	**Чувствителност (%)**	**Специфичност (%)**	**ППС (%)**
Глобална оценка на лекаря за болестната активност	СУЕ ≥ 21 СРП > 6	78 80	71 50	69 65
Глобална оценка на пациента за болестната активност	СУЕ ≥ 21 СРП > 6	70 75	41 34	76 74
BASDAI	СУЕ ≥ 21 СРП > 6	76 76	65 37	80 73

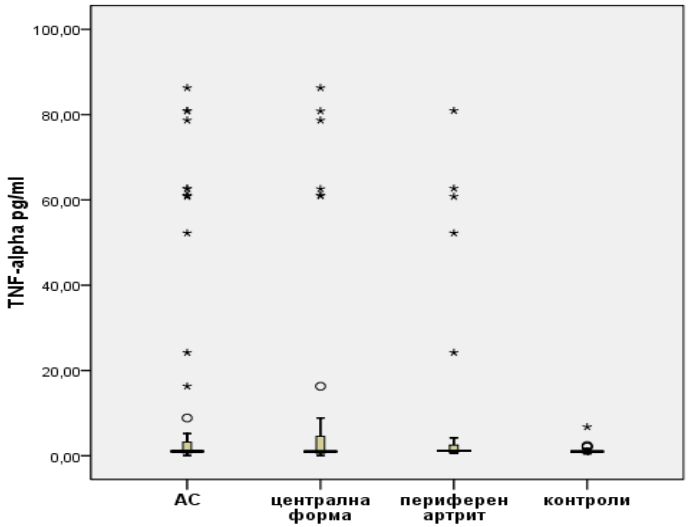
Получените резултати по отношение на тестваните характеристики показват, че чувствителността на СУЕ и СРП за дефиниране на активността на АС е приемлива, специфичността показа голям обхват и не е добра, а положителната предиктивна стойност, важна за клиничната практика характеристика, е относително ниска. Това поражда извода, че те не са полезни биомаркери за оценката ѝ. 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.

4.3. Серумни нива на TNF-α във връзка с болестната активност при АС

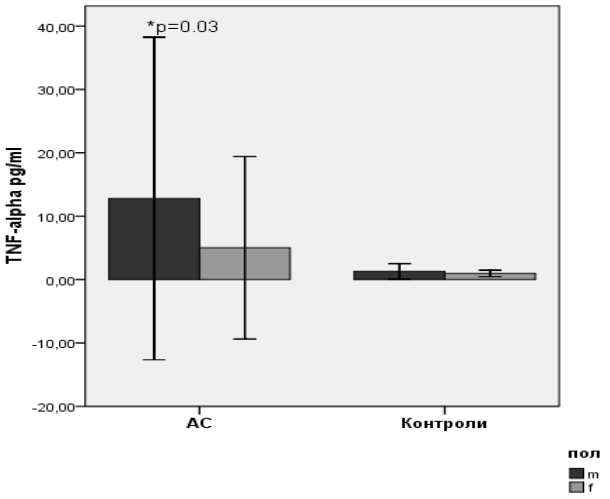
Изследвахме едномоментно серумната концентрация на TNF-α при 75 болни от кохортата, включена в крос-секционното проучване, и при 37 здрави лица.

Индивидуалните стойности на TNF-α при изследваните болни и контроли са представени на фиг. 17. Серумната концентрация на TNF-α при болните с АС (mean ± SD, 10.9 ± 23.4; range, 0.04-86.3) не се различаваше статистически значимо от тази на здравите контроли (mean ± SD, 1.03 ± 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-α – от 16.3 до 86.3 pg/ml, спрямо останалите болни. Вариационният анализ показа наличие на значима дисперсия в стойностите на TNF-α при болните с АС (variance 548.97) спрямо контролната група (variance 0.214, $F = 29.8$; $p < 0.001$)). Серумната концентрация на TNF-α при мъжете с АС ($n = 57$; mean ± SD, 12.8 ± 25.4; range, 0.3-86.3) беше значимо повисока в сравнение с жените, страдащи от АС ($n = 18$; mean ± SD, 5.0 ± 14.4; range, 0.04-60.8; $p = 0.03$, Mann-Whitney U-test). В контролната група серумните нива на TNF-α при здравите мъже ($n = 25$; mean ± SD, 1.3 ± 1.2; range, 0.5-6.8) не се различаваха статистически значимо от тези на здравите жени ($n = 12$; mean ± SD, 0.97 ± 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-α между болните с активен периферен атрит ($n = 33$; mean ± SD, 9.7 ± 24.0; range, 0.5-80.9) и тези с изолирано ангажиране на гръбнака ($n = 42$; mean ± SD, 11.9 ± 25.2; range, 0.04-86.28; $p = 0.481$; Mann-Whitney U-test).



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 персентил, стойностите над 75 персентил



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

Не установихме корелация между TNF-α и стойностите на измерените параметри на болестната активност – BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-CYE, глобална оценка на лекаря и пациента за болестната активност, СУЕ и CRP. Това ни дава основание да изкажем становище, че TNF-α не отразява болестната активност при българската популация от болни с АС и не е полезен маркер за оценката ѝ. Рутинното изследване на TNF-α като възпалителен биомаркер в ежедневната клинична практика е дискусионно и ненапълно оправдано.

4.4. Клинична оценка на физическата функция при изходното изследване

4.4.1. В цялата кохорта болни

Средните стойности (mean ± SD) на резултатите от кросекционно оценените въпросници за физическата функция са представени на фиг. 19. Установихме голям обхват на скоровете. BASFI вариране 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).



Фиг. 19. Стойности на функционалните индекси (mean ± SD) в цялата кохорта болни с АС

BASFI ≥ 4 имаха 70% от пациентите от цялата изследвана популация. Девет процента (n = 17) от болните не съобщиха за функционални ограничения (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 (mean ± SD съотв. 5,62 ± 3,38; 6,20 ± 3,51 и 5,62 ± 3,38). Нарушена беше и способността на пациентите да извършват ежедневните си дейности, оценена с последния 10 въпрос: Можете ли да извършвате целодневна дейност, където и да е – в дома или на работното място (mean ± SD) 5,43 ± 3,13. 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 типичният модел на физическа увреда и функционални ограничения при АС.

Големият обхват на установените резултати от въпросниците, оценяващи функцията, 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 са със значителни нарушения при изпълнение на ежедневните си функции.

4.4.2. Съобразно наличието или липсата на периферен артрит

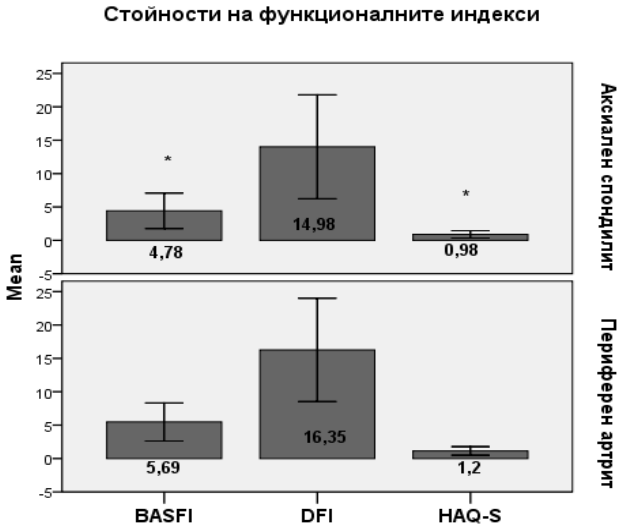
Оценихме показателите за физическата функция при болните с изолирани гръбначни симптоми (n = 121) и 62-мата болни с активен периферен синовит.

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).

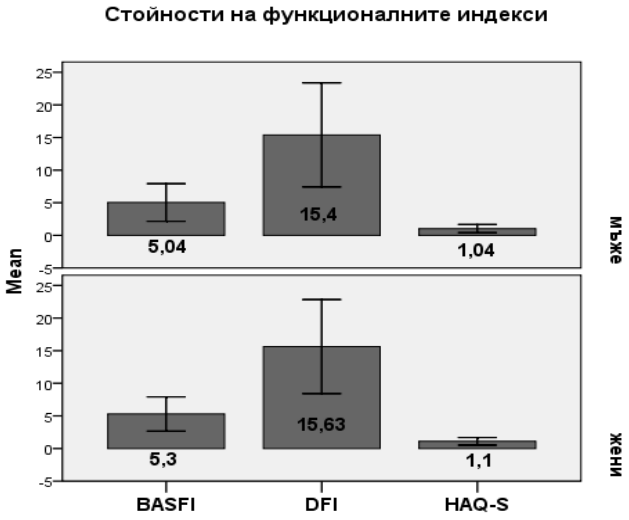
Получените резултати налагат извода, че наличието на артрит на периферните стави обуславя по-големи специфични проблеми и функционални ограничения при изпълнението на ежедневните дейности. Наблюдавахме по-добри качества на BASFI спрямо DFI в случая при диференцирането на разликите във функцията на тези две групи болни. Не е изненадващ фактът за намерената разлика в резултатите за HAQ-S, защото в него са запазени осемте сфери от оригиналния въпросник HAQ, оценяващи функцията на периферните стави.

4.4.3. Индекси за функционална оценка при двата пола

Липсваше сигнификантна разлика в средните стойности и на трите показателя за функционална оценка при двата пола, както е онагледено на фиг. 21.



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)



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

4.5. Връзка между физическата функция и 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 табл. 9.

4.5.1. Корелационен анализ

Резултатите от анализа са представени в табл. 10.

Интересен е фактът, че корелациите между mSASSS и BASFI, DFI или HAQ-S са повлияни от нивото на BASDAI (табл. 11). Статистическият анализ показа 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.

Нашето проучване показва ясно, че при ниски нива на BASDAI (пациентът не съобщава за оплаквания) структурните увреди са доминиращият фактор за нарушенията във физическата функция. Това е основание за регулярна оценка на промените в структурата с рентгенографско изследване на гръбнака 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 структурната увреда на гръбнака.

Таблица 9. 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)

Таблица 10. Корелационна матрица за приложените показатели на физическата функция, болестната активност, гръбначната подвижност и рентгенографската структурна увреда на гръбнака при 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

Таблица 11. Едномерни корелации между mSASSS и BASFI, DFI или HAQ-S за цялата популация и разделено според различните нива на BASDAI

Корелации за mSASSS със:			
	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). На табл. 12 са представени резултатите от този анализ.

Таблица 12. 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)	P	Изчислен параметър (SE)	P	Изчислен параметър (SE)	P
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 посочват, че активността на болестта (крос-секционно оцененият 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 костнопролиферативните увреди на гръбнака. Регресионните коефициенти отразяват независимата връзка между обясняващия показател (т.е. mSASSS) и зависимата променлива (т.е. BASFI): средно, в сравнение с пациент, при когото mSASSS е 40 единици, болен с mSASSS 50 единици ще има резултат за BASFI, който е 0.69 по-висок (0.069*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. Ако възрастта на болния се увеличи с 10 г., BASFI ще се повиши с 0.052 (B = 0.052, 95% CI, 0.015 ÷ 0.088, p = 0,005), т. е. в сравнение с болен на възраст 50г., пациент на 60 г., ще има BASFI, който е с 0.52 по-висок (0.052*10), независимо от BASDAI и mSASSS.

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 структурната увреда на поясния

и цервикалния гръбнак. Това заключение силно наподобява на ситуацията при РА, където физическата функция е частично детерминирана от реверзибилните компоненти на болестта, като болестна активност, която би могла да бъде повлияна от лечението, и отчасти от необратимите (рентгенографската увреда).

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

Чрез логистичен регресионен анализ, изследващ асоциацията на BASFI с възрастта, установихме, че с увеличаване на възрастта с 1 г., рискът 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 40 г., ги разделихме в 2 групи (на възраст ≤ 40 г. и възраст > 40 г.). Тогава за групата болни > 40 г. относителният 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).

При изследване на факторите, влияещи върху mSASSS чрез логистичен регресионен анализ установихме, че статистически значими променливи за mSASSS са полът (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).

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.

За BASFI формирахме два модела:

BASFI = 0.469 + 0.912*BASDAI

BASFI = -0.237 + 0.722* BASDAI + 0.381* BASMI

Чрез тях може да се изчисли очакваната стойност на BASFI, когато се знаят стойностите на BASDAI и BASMI и. те могат да се използват за прогнозиране.

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

HAQ-S = -0.042 + 0.151* BASDAI + 0.076* BASMI

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* BASMI

Когато при 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 ≤ 17). Изчислението на отношението на шансовете показа, че увеличението на метрологичния индекс BASMI с една единица води до нарастване на относителния риск болният да попадне в по-високата категория на DFI с 1.466 (OR = 1.466, CI = 95%, 1.295 ÷ 1.661, p = 0.0001).

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

Z = +3.159 – 1.944* mSASSS_gr + 0.625* BASMI

В уравнението mSASSS_gr участва с кодове 1 (mSASSS > 36) и 0 (mSASSS ≤ 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).

Z = -2.821 + 1.124* BASDAI_gr – 2.005* mSASSS_gr + 0.608* BASMI

Качествените фактори имат кодове 0 и 1.

Когато пациентът е с активно заболяване, дефинирано като BASDAI ≥ 4, относителният риск той да попадне в по-високата категория на DFI се увеличава приблизително трикратно (OR = 3.077, CI = 95%, 1.394 ÷ 6.792, p = 0.005).

Z = -3.531 + 1.054* BASDAI_gr – 2.268* mSASSS_gr + 0. 961 СРП позитивни + 0.651* BASMI

Качествените фактори имат кодове 0 и 1.

Получените формули дават възможност да се изчислят функционалните индекси BASFI и HAQ-S, когато са известни пара-

метрите, участващи в уравненията. Имайки предвид 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 клиницист. Освен това mSASSS не търпи бързи динамични промени при серийно проследяване и не е препоръчително проследяването му през срок, по-кратък от 2 г.

Формираните 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 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 ≤ 17 или DFI 18+, като се знаят стойностите на факторите, съдържащи се в различните формули. Моделите показаха голям процент на правилно класифициране. От резултатите за точност на разпознаване на това условие отговаря последният модел (точност на разпознаване 75.3%). От друга страна, първият модел и формираното от него уравнение са 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.

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. 13).

Таблица 13. 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%	$p < 0.01$

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 при 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 ($p > 0.05$). Жените имаха несигнификантно по-леко изразени промени в гръбначната подвижност, измерена с BASMI ($p > 0.05$) (табл. 13).

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 делът на мъжете (($\chi^2 = 32.92$, df = 1, $p < 0.001$; ($\chi^2 = 7.143$, df = 1, $p < 0.01$), като стойностите достигнаха статистическа значимост (табл. 13).

В раздел 4.1.3.1 подчертахме наличието на тенденция при жените да има 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-α, 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. При мъжете имаше сигнификантно по-високи средни стойности на този рентгенографски скор (mean ± SD, 35 ± 24), в сравнение с жените (mean ± SD, 24 ± 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 (представен от отношението на шансовете) 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 показа наличие на такава и при двата пола. Корелационните коефициенти са представени в табл. 14.

Таблица 14. 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) показа следните резултати:

За най-ниската степен на mSASSS (0-24) не се потвърдиха значими разлики между мъжете и жените по отношение на трите

функционални индекса с проведените едномерни анализи (ANOVA и Mann-Whitney тест) (табл. 15). Този резултат бе потвърден с ординалния логистичен регресионен модел (табл. 16).

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. 15). Ординалният регресионен модел показа, 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. 16).

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. 15 и 16).

Таблица 15. Сравнение на средните стойности на BASFI, DFI и HAQ-S при мъжете и жените. Резултати от едномерните анализи (Mann-Whitney тест)

	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

Таблица 16. 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)	P	Изчислен параметър (SE)	P	Изчислен параметър (SE)	P
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-Whithey U-тест, $p > 0.05$) (данните не са представени).

В синхрон с данните за по-леки рентгенографски промени при жените установихме сигнификантно по-изразена тежест на структурните промени на гръбнака, съобразно рентгенографските данни при мъжете, с вероятност те да имат по-висока категория на mSASSS скора около 4 пъти по-голяма, спрямо жените. Фактът, че мъжете имат 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 повишени серумни нива на СРП и TNF-α при мъжете, е от интерес в контекста на възможна връзка между тях, въпреки една от хипотезите, че синдесмофитното формиране и нарастване протича по TNF-α независими механизми.

Многомерните анализи сочат, че при определена степен на рентгенови 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, бележещ 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 болестна активност, дефинирана с BASDAI.

Може да се направи изводът, че съществуват разлики в изявата на АС между двата пола. Мъжете имат сигнификантно потежко 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. Тези резултати показват, че фенотипът 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.

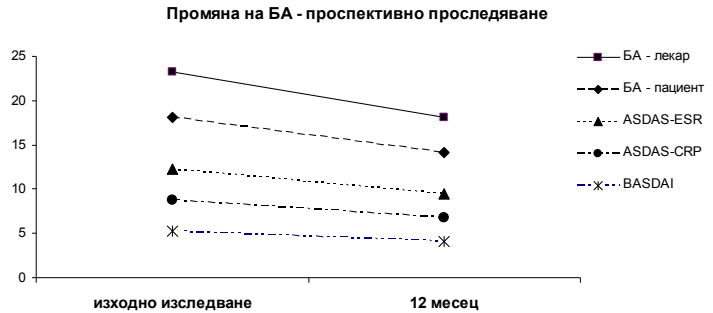
4.7. Оценка на промяната в болестната активност, физическата функция, гръбначната подвижност и на критериите за отговор към терапията (ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия) при проспективното проучване

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

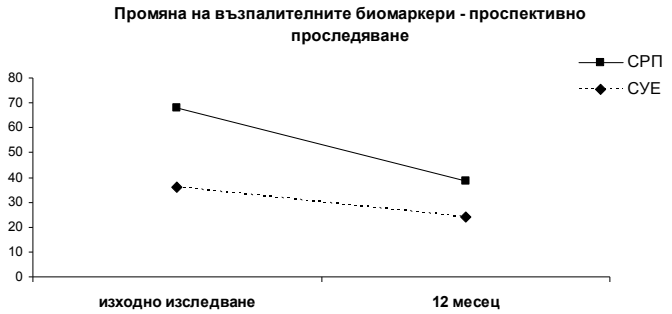
В лонгитудиналните анализи бяха включени всички пациенти с поне една проследяваща визита на 12-ия месец (n = 66). От проследените 66 болни (54 мъже и 12 жени) 25 бяха лекувани с различни медикаменти от групата на НСПВС, 14 пациенти приемаха БМАРЛ (Sulfasalazine и Methotrexate) и при 27 беше приложена терапия с TNF-блокиращ агент (Adalimumab и Etanercept).

Намерихме статистически сигнификантно понижение на всички оценени клинични и лабораторни показатели за болестната активност на 12-ия месец за цялата група болни, лекувани с трите групи фармакологични средства (фиг. 22 и 23).

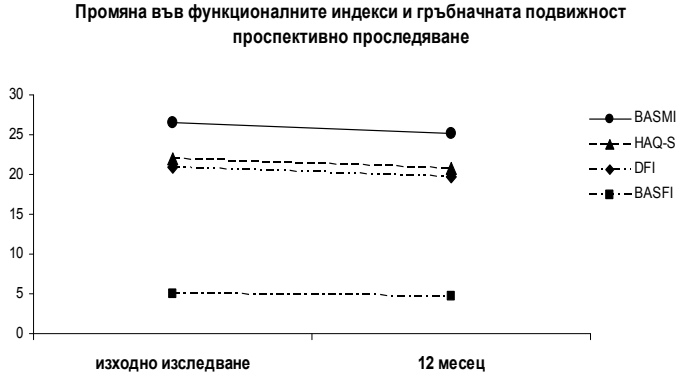
Въпреки че средните стойности на трите функционални индекса BASFI, DFI и HAQ-S, както и на метрологичния индекс за гръбначната подвижност BASMI отбелязаха понижение, подобрението в тях не достигна статистическа значимост (фиг. 24).



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



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



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

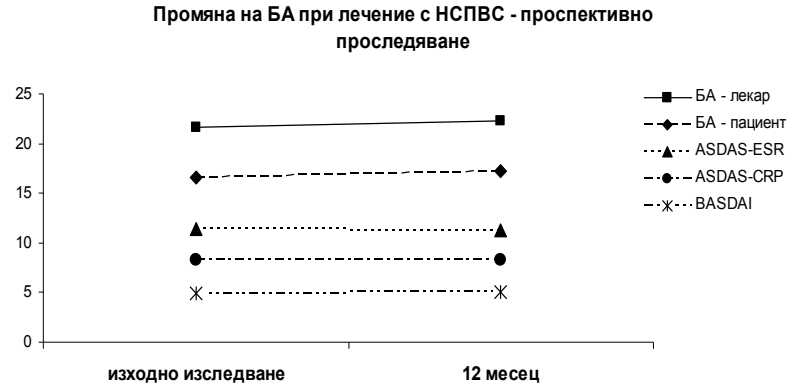
4.7.2. При групата от болни, лекувани с НСПВС

С медикаменти от първа линия – НСПВС, бяха лекувани 25 болни (37.9%) от проследените при базисното изследване и на 12-ия месец общо 66 пациенти.

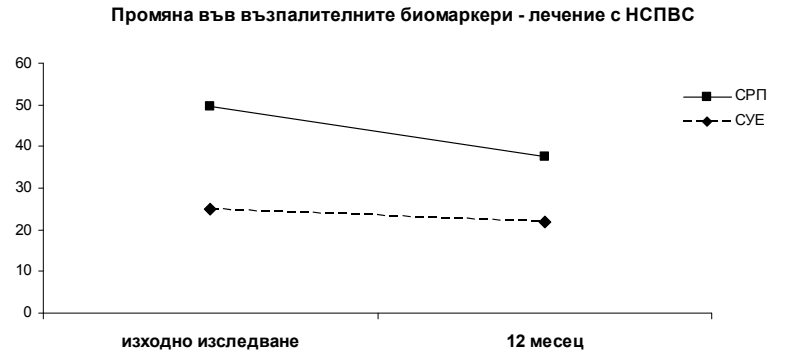
Отчетохме статистически сигнификантно понижение на серумното ниво на СРП на 12-ия месец от лечението с НСПВС ($p<0.05$). Не намерихме демонстративно подобрение по отношение на ASDAS-CRP, ASDAS-ESR и СУЕ ($p > 0.05$), въпреки наблюдаваното лекостепенно понижение на средните им стойности на проследяващата визита. BASDAI, глобалната оценка на пациента и на лекаря за болестната активност отбелязаха незначително завишаване като средна стойност ($p > 0.05$) (фиг. 25 и 26).

Анализите показаха статистически значимо повишаване на DFI ($p < 0.05$), както и тенденция за по-високи стойности на индекса BASFI ($p = 0.063$) при лечение с НСПВС. Наблюдавахме също повишение на HAQ-S и влошаване на гръбначната подвижност, измерена с BASMI, без демонстративна промяна в тези изследвани показатели ($p > 0.05$) (фиг. 27).

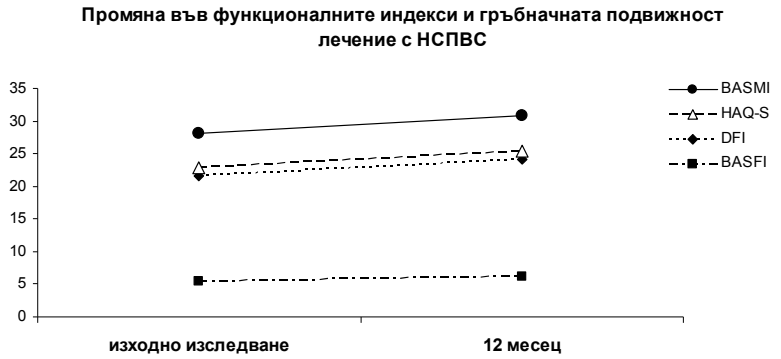
Оценката на отговора към терапията чрез критериите за подобрение на ASAS е представена на фиг. 34. Резултатите от анализите на подобрението чрез промяната в ASDAS в групата на лечение с НСПВС са онагледени на фиг. 35 и 36.



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



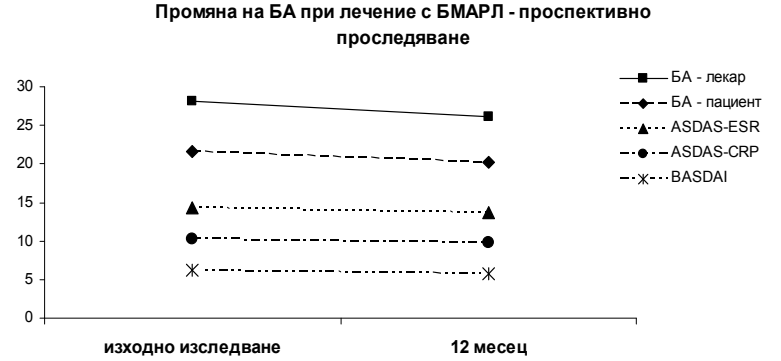
Фиг. 26. Промяна във възпалителните биомаркери за болестна активност на 12-ия месец спрямо базисното изследване в групата от 25 болни, лекувани с НСПВС



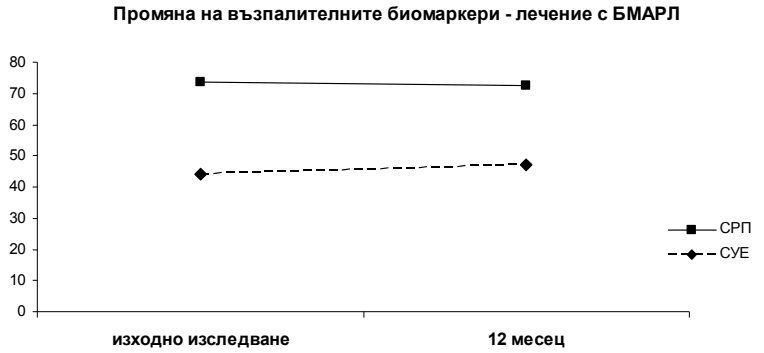
Фиг. 27. Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12-ия месец спрямо базисното изследване в групата от 25 болни, лекувани с НСПВС

4.7.3. При групата от болни, лекувани с БМАРЛ

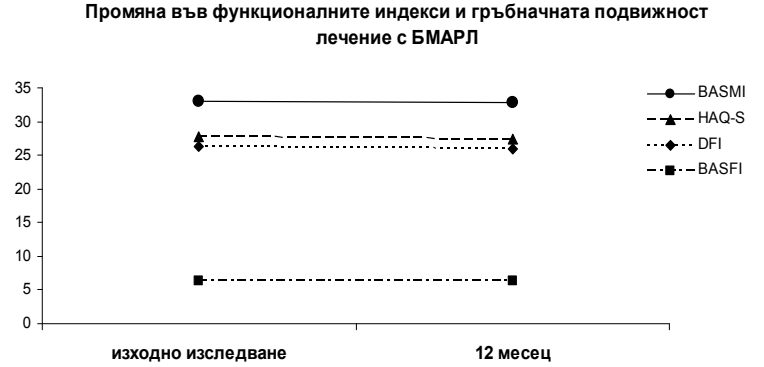
Четиринадесет от проследените болни бяха лекувани с БМАРЛ. В тази група липсваше сигнификантна разлика в динамично проследените показатели за оценка на болестната активност, функционалния капацитет и аксиалния статус. Резултатите са представени на фиг. 28, 29 и 30.



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



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



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

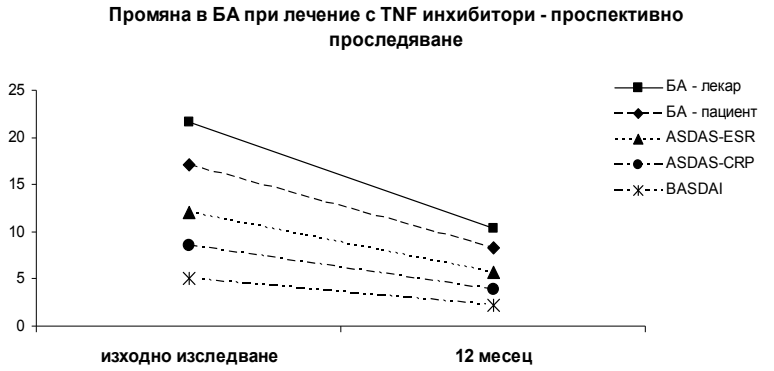
Критериите за подобрение на ASAS от проведената терапия, както и подобрението, дефинирано с промяната в ASDAS-ESR и ASDAS-CRP, са показани на фиг. 34, 35 и 36.

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

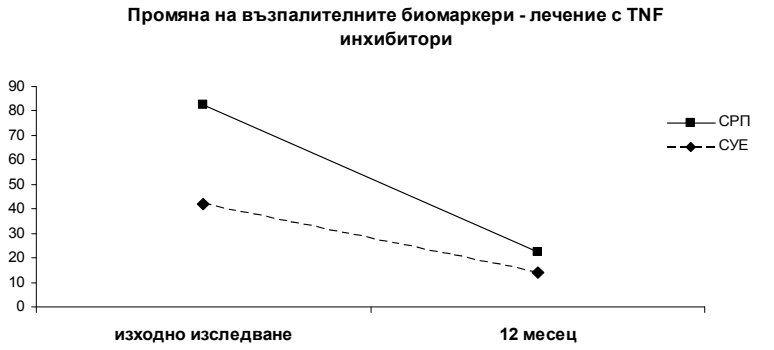
Оценена беше промяната в показателите за болестна активност, функционалния капацитет и аксиалния статус при 27 болни, лекувани с Etanercept и Adalimumab на 12-ия месец от терапията спрямо изходната визита с тестовете за свързани извадки.

Отчетохме значително подобрение във всички клинични и лабораторни параметри за активност на заболяването, с високо сигнификантни стойности при изчислението ($p < 0.001$) (фиг. 31 и 32).

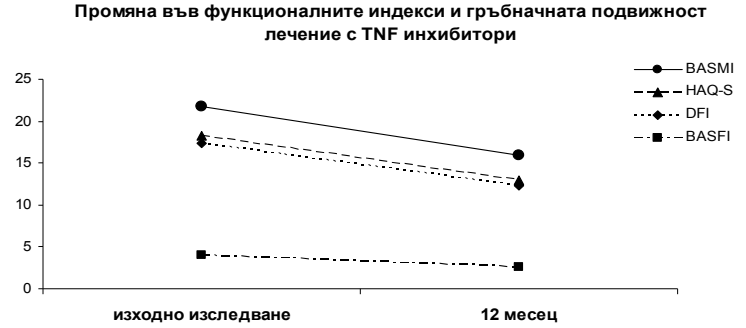
Сходни резултати, демонстриращи сигнификантно благоприятно повлияване на функционалната дееспособност в ежедневието,, бяха наблюдавани при оценката им с трите индекса ($p < 0.05$). Сравнението на средните стойности на метрологичния индекс BASMI показа тенденция за подобрение в подвижността на аксиалния скелет, което не достигна статистическа значимост ($p = 0.074$) (фиг. 33).



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



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

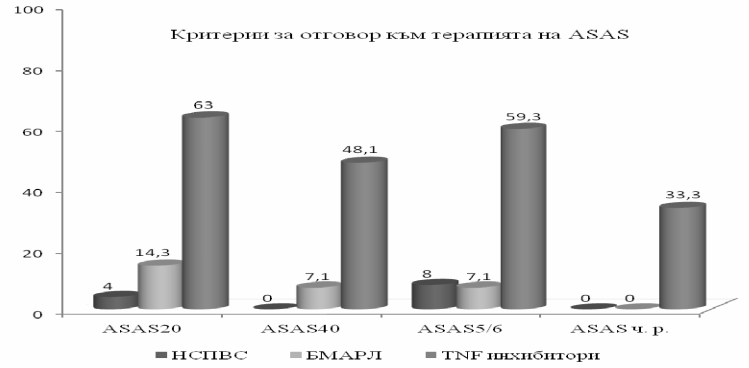


Фиг. 33. Промяна във функционалните индекси и гръбначната подвижност на 12-ия месец спрямо базисното изследване в групата от 27 болни, лекувани с TNF инхибитори

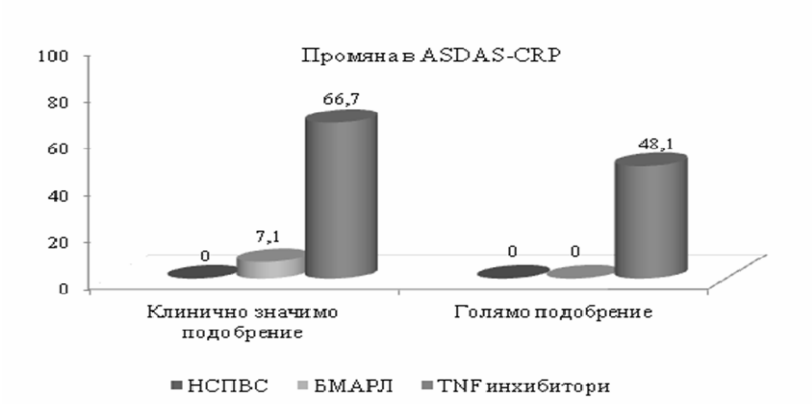
Критериите, отчитащи подобрението от провежданата терапия, са представени на фиг. 34, 35 и 36.

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

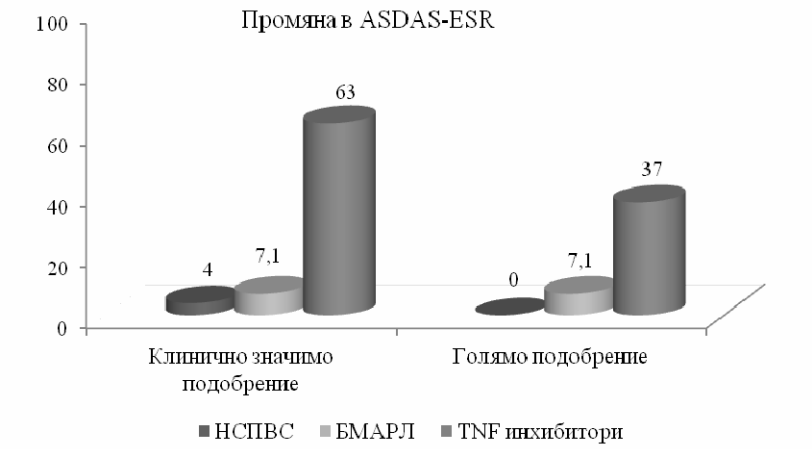
Отговорът към терапията на 12-ия месец при групите болни, лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF-блокиращи медикаменти, оценен с критериите ASAS20/40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия, както и с промяната в скора ASDAS, е онагледен на фиг. 34, 35 и 36. Най-добри резултати, отчетени с всички оценъчни методи,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



Фиг. 34. Критерии за отговор към терапията ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 и ASAS за частична ремисия на 12-ия месец спрямо базисното изследване при групите болни, лекувани с НСПВС, БМАРЛ и TNF инхибитори



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



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

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 забеляза тенденция за

подобрение в аксиалния статус въз основа на измерванията на гръбначната подвижност (BASMI).

При терапия с TNF-блокиращи агенти регистрирахме най-висок дял на болните, достигнали подобрение. При изследване на подобрението чрез промяната в ASDAS скора, която дава информация за състоянието на болестната активност в дадена точка от време, също беше очевиден контрастът между незначителния дял на болните, лекувани с НСПВС и БМАРЛ, достигнали клинично значимо подобрение спрямо високата пропорция на лекуваните с анти-TNF агенти. Голямо подобрение в ASDAS отчетохме почти изключително при пациентите на TNF-блокираща терапия, което потвърждава, че тя действително работи и удовлетворява повечето от нашите терапевтични цели.

ИЗВОДИ

1. Сред българската популация от болни с АС процентно преобладават тези с активност на болестния процес 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 повлошени.

3. ASDAS има по-добра клинична стойност и приложимост при оценката на болестната активност, в сравнение с BASDAI.

4. При жените с АС има тенденция към по-висока болестна активност, дефинирана с BASDAI, като е налице и тенденция процентно да преобладава делът на пациентите с активно заболяване от женски пол (BASDAI ≥ 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 в сравнение с мъжете.

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-α 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-α не отразява болестната активност при българската популация от болни с АС и не е полезен биомаркер за оценката ѝ. Значимо по-високи серумни нива на TNF-α 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 значимо посилно 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-ия месец от терапията. Не настъпва демонстративно симптоматично подобрение (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 води до сигнификантно подобрение на физическата функция, болестната активност и понижаване на възпали-

телните биомаркери СУЕ и СРП. Наблюдава се тенденция към повишаване на обема на движения на аксиалния скелет на 12-ия месец от терапията.

13. Болните, лекувани с TNF-блокиращи агенти, демонстрират сигнификантно най-висок процент на подобрение, отчетено с критериите за отговор към терапията на ASAS и промяната в скора ASDAS, за разлика от ниския дял на пациентите, изпълващи част от критериитепри 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 подобрение съобразно промяната в ASDAS.

Научноприложни

1. Определена е ползата от изследването на TNF-α като възпалителен биомаркер при АС в ежедневната клинична практика. Намерени са полови различия в серумните нива на TNF-α 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 подобрение при болните от АС, което е от полза за клиничната практика.

3. Формирани 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.

Научнотеоретични

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

3. Формулирани са рисковите фактори, повлияващи физическата функция и рентгенографската структурна увреда при АС.

Приноси с потвърдителен характер

1. Определени са 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.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ОТПЕЧАТАНИ В МЕДИЦИНСКИ СПИСАНИЯ

1. М. Иванова и Р. Стоилов. Здравен статус и качество на живот при болните с анкилозиращ спондилит. – Ревматология, 12, 2004, № 2-3, 16-20.

2. М. Иванова, И. Манолова и Р. Стоилов. Сравнителна стойност на СУЕ и С-реактивния протеин при оценка на болестната активност на анкилозиращия спондилит. – Ревматология, 16, 2008, № 3-4, 46-52.

3. М. Иванова, И. Манолова, Р. Стоилов и К. Пеева. Влиянието на болестната активност и рентгенографската увреда на гръбнака върху физическата функция при анкилозиращ спондилит. – Ревматология, 17, 2009, № 4, 26-32.

4. M. Ivanova, I. Manolova, P. Goycheva, N. Stoilov, R. Stoilov. Influence of disease activity and radiographic damage of the spine at the physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. – JBT, 18, 2012, № 3, 465-473.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, ИЗНЕСЕНИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ

1. М. Иванова, Р. Стоилов, И. Манолова. Анализ на серумните нива на TNF-α във връзка с болестната активност при болни с анкилозиращ спондилит. Научна конференция по ревматология с международно участие, 19-22.10.2011, Правец.

2. M. Ivanova Goycheva, I. Manolova, R. Stoilov. Influence of disease activity and radiographic damage of the spine at the physical function in Bulgarian patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis European Congress of Rheumatology EULAR 2011, London, United Kingdom, 25-28 May. – Ann Rheum Dis, 70, 2011, (Suppl. 3), 334.

3. М. Иванова. Препоръки на ASAS за лечение на анкилозиращия спондилит и критерии за отговор към лечението. Научна конференция по ревматология. XII кръгли маси, 20-23 септември 2012, Златни пясъци.

4. М. Иванова. Прогностични фактори за клиничния ход на анкилозиращия спондилит. MSD – сателитен симпозиум. Научна конференция по ревматология. XII кръгли маси, 20-23 септември 2012, Златни пясъци.