



Медицински университет  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна  
Факултет „Медицина“  
Катедра “Пропедевтика на вътрешните болести”

---

**Д-Р СВЕТОСЛАВ ПАВЛОВ ДИМИТРОВ**

**ДЕТЕРМИНАНТИ НА КАЧЕСТВОТО  
НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
НЕРЕНТГЕНОГРАФСКИ АКСИАЛЕН  
СПОНДИЛОАРТРИТ: АНАЛИЗ, БАЗИРАН НА  
ОСНОВНИТЕ АСПЕКТИ НА БОЛЕСТТА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд за присъждане на  
научна и образователна степен „Доктор“  
Научна специалност „Вътрешни болести“

**Научен ръководител:**

доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.

**Рецензенти:**

проф. д-р Борислав Георгиев Георгиев, д.м.

проф. д-р Николай Йорданов Пенков, д.м.н.

доц. д-р Димитър Стефанов Карастатев, д.м.

доц. д-р Таня Кирилова Шивачева, д.м.

доц. д-р Мария Стоянова Димова-Милева, д.м.

Варна, 2022

Докторантът работи като лекар със специалност „Ревматология“ в Клиника по Ревматология към Университетската многопрофилна болница за активно лечение „Св. Марина“, гр. Варна и е асистент към Катедрата по вътрешни болести, Учебен сектор по ревматология на МУ – Варна. Клиничните изследвания са извършени в Клиника по ревматология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрата по Пропедевтика на вътрешните болести, МУ – Варна.

Дисертационният труд съдържа 158 машинописни страници и е онагледен с 35 фигури, 40 таблици и 14 приложения. Списъкът с цитираната литература включва 202 заглавия, от които 1 на кирилица и 201 на латиница.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

**Външни членове:** проф. д-р Борислав Георгиев Георгиев, д.м.  
проф. д-р Николай Йорданов Пенков, д.м.н.  
доц. д-р Димитър Стефанов Карастатев, д.м.

**Вътрешни членове:** доц. д-р Тая Кирилова Шивачева, д.м.  
доц. д-р Мария Стоянова Димова-Милева, д.м.

**Резервен външен член:** доц. д-р Кирил Надков Яблански, д.м.

**Резервен вътрешен член:** доц. д-р Цветослав Антонов Георгиев, д.м.

Адрес на автора: Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна  
гр. Варна, бул. Христо Смирненски 1, ет. 7, източно крило  
Тел: +359 / 52 978286; 359 988886605  
e-mail: Svetoslav.Dimitrov@mu-varna.bg

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 21.07.2022 година от ..... часа в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна на открито заседание на научното жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна и са на разположение в Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести към МУ – Варна.

# СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ .....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ .....	6
II. ЦЕЛ .....	10
III. ЗАДАЧИ .....	11
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	12
V. РЕЗУЛТАТИ .....	21
V.1. Разпределение на участниците в научното изследване .....	21
V.2. Оценка на клиничната и лабораторна болестна активност при болните от nr-ax SpA общо за двата пола и контролната група.....	28
V.3. Оценка на клиничната и лабораторна болестна активност при болните от nr-ax SpA и контролната група в зависимост от пола .....	53
V.4. Оценка на разпространението на извънаксиални манифестации при болните от nr-ax SpA, вкл. подгрупово и по пол.....	65
V.5. Разпределение на болните в отделните групи според провежданото лечение .....	72
VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	76
VI.1. Възможности за бъдещи допълнения към настоящия труд	85
VI.2. Предложение за алгоритъм при диагностициране на нерентгенографски аксиален спондилоартрит в ежедневната клинична практика.....	86
VII. ИЗВОДИ.....	90
VIII. ПРИНОСИ.....	91
VIII.1. Приноси с оригинален характер .....	91
VIII.2. Приноси с потвърдителен характер .....	91
Публикации, свързани с дисертационния труд .....	92
Участия в научни форуми .....	92

# СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

## НА КИРИЛИЦА

<b>АС</b>	Анкилозиращ спондилит
<b>ЕАС</b>	Извънаксиални симптоми
<b>КТ</b>	Компютърна томография
<b>МРТ</b>	Магнитно-резонансна томография
<b>НСПВС</b>	Нестероидни противовъзпалителни средства
<b>ОДА</b>	Опорно-двигателен апарат
<b>ПЕКС</b>	Постоянен електрокардиостимулатор
<b>сБМАРС</b>	Синтетични болест-модифициращи антиревматични средства
<b>СИС</b>	Сакроилиачни стави
<b>СУЕ</b>	Скорост на утаяване на еритроцитите

## НА ЛАТИНИЦА

<b>ANKH ген</b>	Ген кодиращ протеин, който влияе върху скелетното формиране
<b>anti-TNF</b>	Анти-тумор некротизиращ фактор
<b>ASAS</b>	Assesment in SpondyloArthritis International Society
<b>ASDAS</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>ASDAS-CRP</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, изчислен чрез CRP
<b>ASQoL</b>	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
<b>ax SpA</b>	Аксиален спондилоартрит
<b>BASDAI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
<b>BASFI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
<b>BASMI</b>	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
<b>BME</b>	Костно-мозъчен оток

<b>CRP</b>	С-реактивен протеин
<b>DFI</b>	Dougados Functional Index
<b>EQ-5D</b>	Euro Quality of Life
<b>EULAR</b>	Европейска лига за борба с ревматизма
<b>FM</b>	Костно-мозъчна метаплазия
<b>HAQ</b>	Health Assessment Questionnaire
<b>HLA B27</b>	Human leukocyte antigen B27
<b>HRQoL</b>	Свързано със здравето качество на живот
<b>IBD</b>	Възпалително чревно заболяване
<b>IBP</b>	Възпалителна болка в гърба
<b>IL-17a</b>	Интерлевкин – 17 а
<b>IL-18</b>	Интерлевкин – 18
<b>IL-6</b>	Интерлевкин – 6
<b>JSN</b>	Стеснение на ставната междина
<b>MASES</b>	Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
<b>MCS</b>	Mental Composite Score
<b>mSASSS</b>	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
<b>nr-ax SpA</b>	Нерентгенографски аксиален спондилоартрит
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OMERACT</b>	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
<b>SPARCC</b>	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada скорингова система
<b>STIR</b>	short-TI inversion recovery
<b>VAS</b>	Визуално-аналогова скала
<b>TNAP</b>	Тъканна неспецифична алкална фосфатаза

# I. ВЪВЕДЕНИЕ

Аксиалният спондилоартрит (axSpA) представлява хронично възпалително заболяване, което засяга предимно сакроилиачните стави и отделите на гръбначния стълб. Този термин включва класическия пример за възпалително ставно заболяване – анкилозиращия спондилит (АС), както и наложилия се през последните години нерентгенографски аксиален спондилоартрит (nr-axSpA). Отсъствието на категорични рентгенографски доказателства за структурни изменения в сакроилиачните стави служи за различаване на АС от nr-axSpA. И двете групи болни се характеризират с активни възпалителни изменения, установени чрез магнитно-резонансната томография (МРТ) на сакроилиачни стави, които с прогресия на заболяването се трансформират в хронични структурни промени.

В най-голяма степен прогресът се дължи на непрекъснатия труд на международните експерти от Assessment in SpondyloArthritis International Society (ASAS). Техни първоначални разработки се фокусират върху ранната фаза на аксиалния спондилоартрит, създаването на критерии за възпалителна гръбначна болка и актуализиране на класификационните критерии за спондилоартрит. Дело на експертите от ASAS е и новата концепция, която разглежда спондилоартрита в две основни форми – предимно периферна или предимно аксиална. Обръща се внимание и на оценката на отговора при лечение на болните от спондилоартрит, създаване, валидиране и внедряване в практиката на голям набор от оценъчни скорове за проследяване на болестната активност, отговора към лечение, стадиране на промените от образните изследвания и др.

Главната цел на експертите от ASAS е насочване на вниманието по проблемите на болните със спондилоартрит, като правят възможна ранната диагностика, адекватното проследяване и оценка на ефекта от индивидуалния терапевтичен подход.

Качеството на живот е влошено при всички ревматологични заболявания. Научно изследване на Salaffi F. et al. от 2019 г. сравнява

качеството на живот при 2633 болни с различни ревматологични заболявания и обобщава, че то е най-влошено при групата болни от възпалително ставно заболяване. Съобщава се за доминиращо въздействие на увреждането на физическата функция на участниците в него спрямо другите аспекти на качество на живот (*Salaffi F. et al., 2109*).

Въвеждането и приложението в ежедневната практика на критериите на ASAS допринесоха за възможността за ранно диагностициране на болните в предрентгенографската фаза на спондилоартрита. Това ранно разпознаване на заболяването неминуемо доведе до повишен брой болни в световен мащаб и свързаните с това социални и икономически последици (*Landewe R. et al, 2015*). Влиянието на аксиалния спондилоартрит върху качеството на живот става още по-значимо, като се вземе предвид фактът, че симптомите на заболяването по дефиниция стартират преди 45-та годишнина (*Rudwaleit et al., 2011*). В етапа на активна възраст на пациента хроничното прогресиращо възпалително ставно заболяване в значителна степен лимитира различни аспекти на ежедневната дейност (*Braun J. et al., 2011*), (*van Lunteren et al., 2018*), (*Singh J. et al., 2009*).

Аксиалният Спа влошава качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL) (*Singh J. et al., 2009*). В няколко проучвания, сравняващи здравно-обусловеното качество на живот при болни от аксиален спондилоартрит и общата популация, се докладва за статистически значимо по-ниско HRQoL при болните от спондилоартрит (*Braun J. et al., 2011*), (*Singh J. et al., 2009*). В контекста на аксиалния спондилоартрит понижението на HRQoL е по-значимо за сметка на промените във физическата функция на болните, сравнено с психо-емоционалните аспекти на заболяването (*Dagfinrud et al., 2004*), (*Davis et al., 2005*).

Ефектът от заболяването върху физическата функция на болните е значим. Отчита се отражението и върху редица други аспекти на живота – в личен и социален план (образование, създаване на семейство и кариерен растеж). В отделни научни публикации се анализира влиянието на общото ниво на болестната активност при болните със спондилоартрит и трудовата заетост и продуктивност (*Boonen et al.,*

2006, Haglund et al., 2013, Healey et al., 2011).

Разширяването на набора от терапевтични средства от групата на антицитокриновата терапия при спондилоартрит съвпада времево със създаването на ASAS критериите и отново насочва фокуса на внимание към проблема с качеството на живот на болните от пг-г-ах SpA (Jasvinder et al., 2009).

Установено е, че редица фактори са свързани със затруднения в работата и загуба на производителност на работното място (Boonen et al., 2006, Dimitrov et al. 2013). Безработицата се свързва с по-голямата възраст на пациентите, социална депривация, голямата давност на заболяването, функционално увреждане и депресия. Абсентеизмът се асоциира с активността на заболяването и депресия, докато презентеизмът – с по-напредналата възраст на болните, активността на заболяването, тревожността и нивото на депресия (Healey et al., 2011, Dimitrov et al. 2013).

Пациентите с пг-ах SpA се отличават с по-кратка давност на симптомите на заболяването и въпреки че липсват рентгенологични белези, те се характеризират със значима тежест на заболяването (Ivanova M. et al., 2018). Сравнени с болните с г-ахSpA, нивата на оценената от болния болестна активност и функционалните промени, свързани със заболяването, демонстрират сходни резултати (Gracey et al., 2016).

Анализи на двете фази на ах SpA – пг-ах SpA и ах SpA, посочват различия, свързани с давността на симптомите, половото разпределение и възрастта на пациентите. Независимо от значимо по-ниската степен на възпалителна активност, както и сравнително съхранена аксиална подвижност при болните от пг-ах SpA, двете фази имат сходства по отношение на болестна активност, физическа функция и качество на живот (Ivanova M. et al., 2018, Boonen et al., 2015).

Проучването DESIR проследява качеството на живот при пациенти до 50-годишна възраст с данни за ранна възпалителна гръбначна болка за период до 8 години. Установява се връзка между ASDAS, изчислен чрез CRP и качеството на живот, дължащо се на физическата функция. Същото проучване не доказва връзка между качеството на



живот и MCS (Mental composite score). Нивото на болестна активност частично допринася за влошеното качество на живот, като според авторите има и други фактори, които го променят (*Puyraimond-Zemmour et al., 2019*).

В редица научни изследвания се разкрива индиректното негативно влияние на тютюнопушенето върху качеството на живот при болните с пг-ах SpA, както и за по-късната му фаза (*Akar et al., 2018, Zhao et al., 2017, Deminger et al., 2018*). То се дължи основно на връзката между него и вероятността за прогресия на структурните изменения на СИС и гръбначния стълб. Но Yin Chung et al. през 2016 година доказват, че тютюнопушенето е независим фактор, асоцииран с общото ниво на болестната активност, структурна увреда, двигателен дефицит и респ. качеството на живот. Влошено качество на живот авторите наблюдават и при двата пола с пг-ах SpA (*Tsang et al., 2019*).

Различни скали за оценка на нивото на качество на живот при болните от аксиален спондилоартрит са използвани в литературата. Докладваните от пациента данни се категоризират в две основни групи инструменти за оценка на качеството на живот – генерични и специфични (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life – ASQoL*) (*Wells et al., 2011*). Болест-специфичният въпросник за оценка на качеството на живот ASQoL е широко прилаган в широкия спектър на спондилоартрита (*van Tubergen et al., 2015*). Той е лесен за възприемане от пациента, включва аспекти не единствено фокусирани върху физическата функция на болния и отнема не повече от 5 минути за попълване (*Doward et al., 2003*).

## **II. ЦЕЛ**

Целта на настоящото проучване е да се изследва качеството на живот и факторите, влияещи върху него (в това число основните аспекти на болестта – активност, функция и увреда, измерени посредством докладвани от пациента резултати, гръбначна подвижност и статус на ОДА и МРТ на СИС) при болни от пг-ах SpA от българската популация.

### III. ЗАДАЧИ

1. Да се оцени тежестта на изява на симптомите посредством измерване на нивото на болестната активност при пациенти с nr-ax SpA, включително екстрааксиалните прояви предвид хетерогенната фенотипна изява на болестта.
2. Да се оцени степента на възпалението на сакроилиачните стави (СИС) посредством магнитно-резонансната скорингова система за активност SPARCC и да се изследва асоциацията между показателите за клинична болестна активност и възпалението на магнитно-резонансната томография (МРТ).
3. Да се проучи доколко болестта създава ограничения във физическата функция посредством сравнителен анализ на болните с nr-ax SpA и здрави индивиди.
4. Да се анализират промените в гръбначната подвижност и статуса на опорно-двигателния апарат като цяло (вкл. ангажиране на периферни стави, ентези, дактилит) в българската популация от болни с nr-ax SpA.
5. Да се проучи здравно-обусловеното качество на живот и рисковите фактори за влошаването му.
6. Да се изследват клиничните, лабораторните и МРТ характеристики при мъжете и жените и да се определи дали съществуват полови различия в тежестта на nr-ax SpA.
7. Да се изследва връзката на отделните фармакологични терапии с клиничните и лабораторните параметри на болестния процес.

## **IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **IV.1. Дизайн и разпределение на участниците в научното изследване**

Всички участници в научното изследване бяха поканени да участват в него, като им бяха рязяснени детайли от отделните стъпки. Участието им продължи след доброволно подписване на информирани съгласия (за включване в научното изследване, за хоспитализация и провеждане на изследвания по съответните алгоритми и за провеждане на магнитно-резонансно изследване на сакроилиачни стави). Всички болни са преминали през Клиниката по ревматология на УМ-БАЛ „Света Марина“ – ЕАД – гр. Варна, насочени за доказване или изключване на nr-ax SpA от общопрактикуващи лекари, ревматолози и специалисти от други близки на ревматологията специалности. В полза на насоченото мислене за nr-ax SpA имаше и редица мероприятия и кампании на изследователския екип за разясняване на ранните и специфичните симптоми на заболяването сред колеги в областите Варна, Бургас и Русе.

Всички участници бяха скринирани и разпределени на базата на въпросника на ASAS за доказване или изключване на възпалителна гръбначна болка. След провеждане на всички изследвания се оформиха три групи – болни от nr-ax SpA – образно рамо, nr-ax SpA – клинично рамо, и контролна група болни с невъзпалителен тип болка в гръбначния стълб (фигура 1). Използвахме следните включващи и изключващи критерии:

### **IV.2. Включващи и изключващи критерии**

#### **IV.2.1. Включващи критерии**

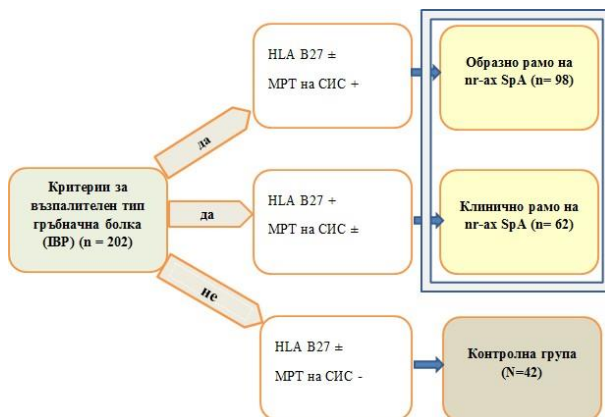
1. Възраст на пациентите от 18 г. до 45 г.
2. Давност на оплакванията не повече от 3 г.

3. Налични поне 4 от 5 критерия за възпалителен тип болка в кръста и гърба съгласно критериите на ASAS за IBP (*Sieper J. et al., 2009*).
4. Нормална рентгенография на сакроилиачни стави при центраж.
5. Липса на противопоказания за провеждане на магнитно-резонансно томографско изследване (клаустрофобия, ПЕКС, имплантиран материал, несъвместим с изследването).
6. Подписано информирано съгласие от болния за участие в проучването, както и отделно информирано съгласие за провеждане на кръвните изследвания и провеждане на магнитно-резонансна томография на сакроилиачни стави.
7. Пациенти, лекувани с различни терапевтични режими:
  - без лечение
  - НСПВС
  - Sulfasalazine (до 2000мг/дневно).

#### **IV22 Изключващи критерии**

1. Давност на симптомите над 3 г.
2. Анамнеза или съпътстващо неопластично заболяване в последните 5 години (независимо от орган и система).
3. Анамнеза или съпътстващо лимфопролиферативно заболяване.
4. Анамнеза и придружаваща документация за значим коморбидитет, вкл. застойна сърдечна недостатъчност II-IV функционален клас по NYHA, активно чернодробно заболяване, тежка бъбречна недостатъчност, захарен диабет с лош контрол и усложнения.
5. Наличие на предходна конвенционална рентгенография на сакроилиачни стави при центраж с данни за сакроилиит I-IV рентгенов стадий.
6. Налични противопоказания за провеждане на магнитно-резонансно томографско изследване (клаустрофобия, имплантиран ПЕКС, имплантиран материал, несъвместим с изследването).

7. Нарушение в познавателната способност, психиатрични заболявания или тежко прогресиращо или неконтролирано соматично заболяване, което би повлияло участието в проучването.
8. Болни, лекувани с биологичен агент (анти TNF alpha или IL-17A инхибитори).
9. Болни с налични критерии за друго ревматологично заболяване.



**Фигура 1.** Схема на дизайна и разпределението на участниците в научното изследване

*В условията на кроссекционно проучване бяха събрани данни за:*

- Пол на пациента
- Възраст на пациента
- Давност на симптомите
- HLA B27 антигенно носителство
- Тютюнопушене
- Наличие на придружаващи заболявания
- Информация за провеждано лечение
- Резултати от изследваните маркери за лабораторна активност – СУЕ и CRP
- Резултати от подробно попълнените клинични болест-спе-

цифични скорове за определяне на болестната активност – BASDAI, ASDAS, изчислен със CRP, обща оценка по VAS според пациента и лекаря

- Резултати от попълнения въпросник за оценка на функционалното състояние на болните – BASFI
- Резултати от проведеното физикално изследване на опорно-двигателната система и определяне на степента на ограничения в гръбначната подвижност чрез въпросника BASMI
- Резултати от попълнения въпросник за оценка на качеството на живот при спондилоартрит – ASQoL
- Резултати от разчитане на MPT на СИС и определяне на SPARCC и SPARCC minus
- Наличието на промени на MPT на СИС вследствие на предходен остър възпалителен процес – ерозии, стеснение на ставната междина и мастно заместване
- Наличието на извънаксиални симптоми в контекста на SpA – периферен артрит, ентезит, дактилит, увеит и псориазис.

### **IV3. Методи и средства за удостоверяване на болестната активност, приложени в научното изследване**

**IV31. Подробна анамнеза** – събрана информация относно демографски показатели, давности и специфични характеристики на симптоматиката, фамилна анамнеза и др.

### **IV32. Пълен физикален статус, включително статус на опорно-двигателния апарат**

#### **IV32.1. Оценка на степента на увреда на аксиален скелет**

Използвахме композитния индекс за оценяване на гръбначната подвижност – **Bath Ankylosing Spondylitis Merology Index – BASMI**. Той включва 5 аспекта на физикално изследване, които обхващат обемите на движение и ограниченията в тях в шиен и лумбален сегмент на гръбначния стълб и тазобедрени стави. Оценява се възможността за

извършване на дорзална флексия в шиен отдел (tragus – wall разстояние), шийна ротация, флексия в лумбален отдел, странична флексия в лумбален отдел и интермалеоларно разстояние в см. Ограничението в последното е ранен скринингов белег за ангажиране на тазобедрени стави и екстраартикуларните меки тъкани в областта. Резултатите варират от 0 до 10, като 0 индикира липса на двигателен дефицит, а 10 – сериозни ограничения в подвижността на гръбначния стълб (*Feldkeller et al., 1998*).

**IV322 Изследване на периферните стави, ентези, дактилит**

**IV323 Установяване на наличие на очни симптоми (увент) или кожни обриви (псориазис)**

**IV324 Физикален статус на останалите органи и системи**

**IV3.3. Клинични индекси за оценка на болестната активност**

**IV331.** Въпросникът **Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI** е препоръчан от ASAS и ежедневно се използва в клиничната практика за определяне на степента на болестната активност, както и определяне на отговора към провежданото лечение. BASDAI се състои от 6 въпроса по метода на визуално-аналогова скала (от 0 до 10 см) и е изцяло базиран на резултатите, докладвани от пациента. Общоприето е болестната активност да се определя за висока при стойности на BASDAI  $\geq 4$ . В случаите на BASDAI  $\leq 4$  се приемат за неактивно заболяване в конкретния момент (*Marona et al., 2020*).

**IV332** Оценка на болестната активност според **Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS**. В сравнение с BASDAI, ASDAS се състои от докладвани от пациента данни относно скованост, болка в гърба, обща оценка, болка/оток в периферни стави, но за изчисление се използват и биомаркери за лабораторна активност – острофазовите показатели – СУЕ и CRP (*Chimenti et al., 2020*). В настоящия научен труд използвахме само CRP за изчисление на ASDAS. Формулата за ASDAS – CRP е както следва: ASDAS- CRP = 0.12 x



болка в гърба + 0.06 x продължителност на сутрешната скованост + 0.11 x общата оценка на болния за болестта + 0.07 x болка/оток в периферна става + 0.58 x Ln(CRP+1). Както е общоприето, и ние формирахме 4 категории на болестна активност според стойностите на ASDAS- CRP: < 1.3 неактивно заболяване, 1.3–2.1 – умерена степен на активност, 2.1–3.5 – висока степен на активност и над 3.5 – много висока степен на болестна активност.

**IV333.** Оценка на болестната активност чрез **Обща оценка за болестна активност по VAS от пациента и лекаря** (*van Tubergen et al., 2002*). Използва се хоризонтална линия с дължина от 0.0 до 10 см с две стойности – 0 и 10 в двата ѝ края. VAS е валидна и надеждна при изследване на субективни преживявания като болка. Попълва се двукратно – веднъж от пациента, като отчита болестната активност на собственото страдание, и веднъж от лекуващия лекар в хода на прегледа. Резултат със стойности 0.0 индикира неактивно заболяване, а 10 – много висока степен на болестна активност.

#### **IV34. Оценка на физическата функция на болните**

**IV341.** Оценката на физическата функция се осъществи, като използвахме **Bath Ankylosing Spondylitis Funcional Index – BASFI**. Този тест е препоръчан от ASAS за определяне на степента на функционална увреда при SpA (*Maksymovich et al., 2007*). Въпросникът се състои от 8 въпроса по метода на визуално-аналогова скала (всеки с резултат от 0.0 до 10). Шест от въпросите са свързани с конкретни движения в определена ставна зона, а останалите два са общи и се отнасят за цялостно функциониране на опорно-двигателната система в дейности от ежедневието. Резултатът от BASFI представлява скор от 0.0 до 10.0 и е съставен от средно аритметично на стойностите на отговорите на осемте въпроса.

#### **IV35. Оценка на качеството на живот при нерентгенографски аксиален спондилоартрит**

**IV351.** За оценка на равнището на качеството на живот при бо-

лните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит използвахме въпросника **Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)**. Той е валидизиран при болните от анкилозиращ спондилит и в медицинската литература широко се използва при болните в ранната фаза – пг-ах SpA. Състои се от 18 твърдения, на всяко от които се дава положителен – 1 т., или негативен отговор – 0 т. Резултатът от ASQoL може да варира от 0.0 (много добро качество на живот) до 18 (много лошо качество на живот). ASQoL е подходящ за приложение в ежедневната практика за проследяване на състоянието и динамиката на заболяването при отделните пациенти (*Doward et al., 2003*).

### **IV36    Оценка на възпалението на сакроилиачните стави чрез магнитно-резонансната скорингова система SPARCC и SPARCC minus**

**IV361.** Най-често използваната в литературата е **Spondyloarthritis Research consortium of Canada (SPARCC)**. Той се формира след оценка на MPT образи на сакроилиачните стави, които обичайно са T1 – претеглени образи, и short – tau inversion recovery (STIR) техниката с потискане на костния мозък (*Baraliakos et al., 2005*). Всички показатели са дихотомни – наличие на костно-мозъчен едем се означава с 1, липсата му с 0, като се оценяват само 6 среза от коронарната проекция – най-често от 4-ти до 9-ти. Всяка СИС се разделя на 4 квадранта: 1 – горна илиачна, 2 – долна илиачна, 3 – горна сакрална, 4 – долна сакрална. Наличието на увеличен сигнал във всеки квадрант се записва. Максималният скор за двете СИС на всеки коронарен срез е 8. Максималният скор за 6 коронарни среза = 48. SPARCC за разлика от SPARCC minus включва и скорове за „интензитет“ и „дълбочина“. Максималният скор за „интензитет“ е 12, за „дълбочина“ – също 12. Общият максимален скор на SPARCC е 72.

**IV362** Паралелно с изчисление на SPARCC, направихме оценка и на MRT индекса за оценка на острите възпалителни промени на СИС – **SPARCC minus** (*Baraliakos et al., 2005, Landewe et al., 2005*).

Той се изчислява по-лесно от SPARCC, т.к. в неговото формиране не участват скоровете за „интензитет“ и „дълбочина“. Максималният скор на SPARCC minus е 48.

#### **IV37. Изследване на лабораторни маркери за възпаление**

**IV37.1 С-реактивен протеин (CRP)** – е изследван в серума на пациентите по имунотурбодиметрична методика на автоматичен биохимичен анализатор. *За горна референтна стойност на нормата приехме 5 мг/л.*

**IV37.2 Скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ)** е отчетена по автоматизирана технология. Процесът на изработване включва работа в микрокапилярка, като се определя агрегационният капацитет на изследваната проба и след извършване на математически модели електронно е изчислена стойността на СУЕ в мм/ч. Подобно на други проучвания в медицинската литература, приехме 28мм/ч за горна граница на нормата.

#### **IV4. Използвани статистически методи в научното изследване**

**IV4.1. Описателна статистика** – чрез таблици, графики и обобщаващи числови характеристики са описани основните характеристики на проучените групи пациенти и контролна група и на изследваните клинично-лабораторни показатели.

#### **IV4.2. Статистически заключения**

**IV4.2.1. Статистическо оценяване** – построени са 95% доверителни интервали, разкриващи границите, в които варира признакът в генералната съвкупност при 95% сигурност.

**IV4.2.2. Проверка на статистически хипотези** при равнище на значимост  $\alpha = 0.05$ , което означава, че заключенията, които се правят за генералната съвкупност на основата на данни от извадките, се га-

рантират с 95% сигурност.

**IV4221. параметрични** – проверка на статистическа хипотеза за разликата между средни от две независими извадки.

**IV4222. непараметрични** – Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) анализ за независимост на променливите, които са представени на слаби скали.

#### **IV43. Регресионен и корелационен анализ**

**V.4.3.1. Корелационен анализ** – използва се за определяне на посоката и силата на връзка между две променливи.

**IV4311.** Използва се параметричния коефициент на корелация на Пирсън в случаите, когато връзката между променливите е линейна.

**IV4312.** Използват се непараметрични коефициенти на корелация на Спирман и Кендал в случаите, когато връзката между променливите е нелинейна. Едновременното използване на двата коефициента служи за потвърждаване на получените резултати, тъй като непараметричните коефициенти са по-неточни.

**IV.4.3.2. Регресионен анализ** – използва се за моделиране на връзката между една зависима и една (еднофакторен регресионен анализ) или повече (многофакторен регресионен анализ) независими променливи.

Статистическите анализи в дисертацията са осъществени чрез статистическия продукт IBM SPSS v.26, а графичното оформяне на дисертацията – чрез Microsoft Office (Excel) в средата на Windows 10.

## V. РЕЗУЛТАТИ

### V.1. Разпределение на участниците в научното изследване

#### V.1.1. Общо разпределение

В настоящото научно изследване включихме 202 пациенти с болка в кръста с давност над 3 месеца. От всички болни 160 бяха с възпалителен тип болка в кръста (*приложение 12-III – ASAS* критерии за *IBP*), докато останалите 42 болни бяха с недостатъчен брой критерии за възпалителна гръбначна болка и бяха обособени в контролна група. Последните приехме като болни с неспецифичен тип гръбначна болка, предимно от механичен характер, категорично без данни за спондилоартрит.

След приложението на ASAS класификационните критерии за спондилоартрит от 2010 година участниците в групата с възпалителен тип гръбначна болка бяха подразделени в две подгрупи – клинично и образно рамо (съответно 62 болни с HLA B27 антигенно носителство + две или повече прояви на спондилоартрит и 98 болни с MPT данни за BME + поне една проява на спондилоартрит).

**Таблица 1.** Дескриптивен анализ на болните от различните групи според пола, възрастта, продължителността на симптомите, HLA B27 антигенно носителство и прием на симптоматични или антиревматични болестопроменящи медикаменти

	Образно рамо Група А N = 98	Клинично рамо Група Б N = 62	Контролна група Група В N = 42
Пол: мъже % жени %	51% 49%	37% 63%	45.2% 54.8%
Възраст (г.) Mean ± SD	33.8 ± 7.71	34.12 ± 6.95	35.09 ± 7.9

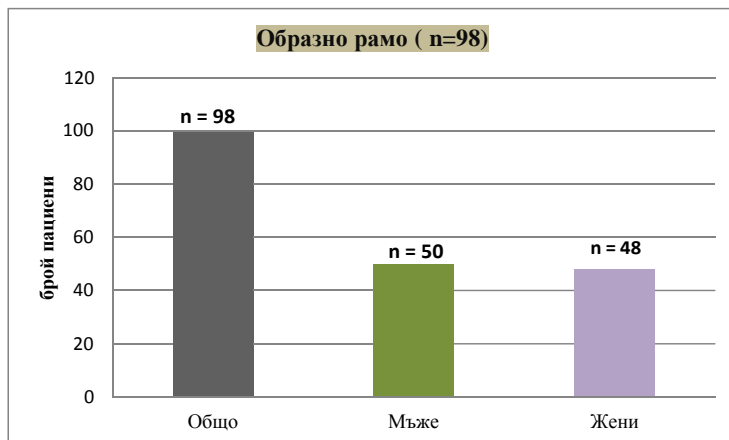
Продължителност на симптомите (г.) Mean $\pm$ SD	0.76 $\pm$ 0.26	0.48 $\pm$ 0.13	1.17 $\pm$ 0.33
Пушачи: n (%)			
– непушачи	28 (28.6%)	19(30.6%)	28(66.7%)
– пушачи	60 (61.2%)	38 (61.3%)	10 (23.8%)
– бивши пушачи > 5 г.	10 (10.2%)	5 (8.1%)	4 (9.5%)
HLA B27 антигенно носителство, n (%)	79 (80.6%)	62 (100%)	6 (14.2%)
Лечение: n (%)			
– без лечение	35 (35.7%)	24 (38.7%)	28 (66.6%)
– НСПВС	50 (51.1%)	27 (43.6%)	14 (34.4%)
– сулфасалазин 2 г/дн.	13 (13.2%)	11 (17.7%)	NA

Легенда: НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства, HLA B27 – human leucocyte antigen B27, mean  $\pm$  SD – средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение.

**Антигенното носителство на HLA B27** се наблюдава в 80.6% в групата болни от образното рамо, при 100% от болните в клиничното рамо и в 14.6% от контролната група. В последващи анализи подгрупите на **пушачи и бивши пушачи над 5 години** ще бъдат обединени.

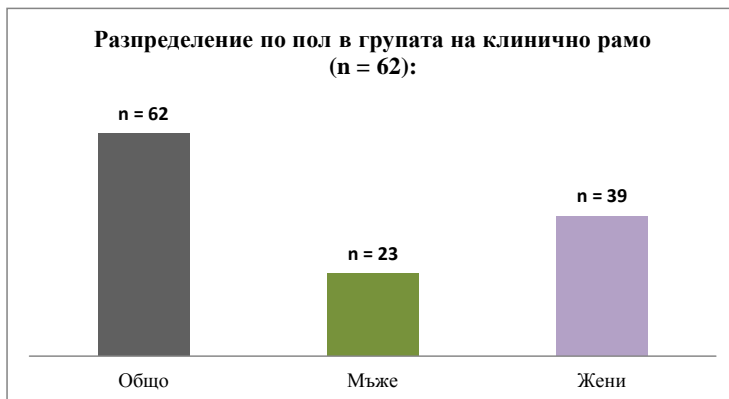
Относителният дял на болните от nr-ax SpA, които **не провеждат лечение**, е 36.8% спрямо 66.6% от контролната група. В обединената група болни (група А+група Б) пациентите, които приемат **нестероидни противовъзпалителни средства**, са 48.1%, а **сулфасалазин** – 15%.

## V.12 Разпределение на болните по пол



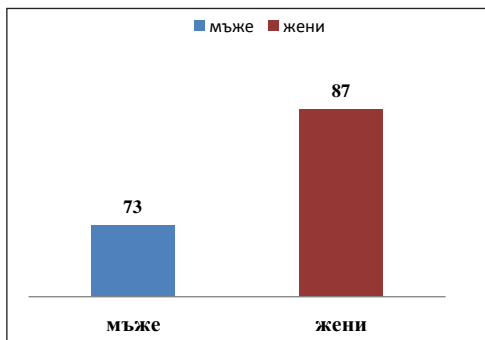
**Фигура 2.** Разпределение по пол в групата болни от образно рамо

В подгрупата болни от **nr-ax SpA** в образно рамо относителният дял на мъжете и жените е приблизително равен {51.02% (n = 50) срещу 48.98% (n = 48), n = 98}.

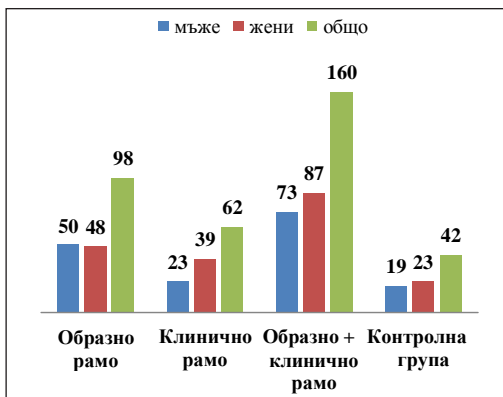


**Фигура 3.** Разпределение по пол в групата на болните от клинично рамо

В групата **болни в клиничното рамо** преобладават жените –  $n = 39$  (62.9%) спрямо 23 (37.1%) мъже при  $n = 62$ . Обобщеното полово разпределение в цялата група болни от nr-ax SpA е представено на фиг. 4, където **относителният дял на мъжете** в групата болни от nr-ax SpA е 45.6%, спрямо 54.4% **жени**. На фиг. 5 освен по подгрупи разпределението между половете е представено и за включените в контролната група участници (съответно 45.2% мъже и 54.8% жени).



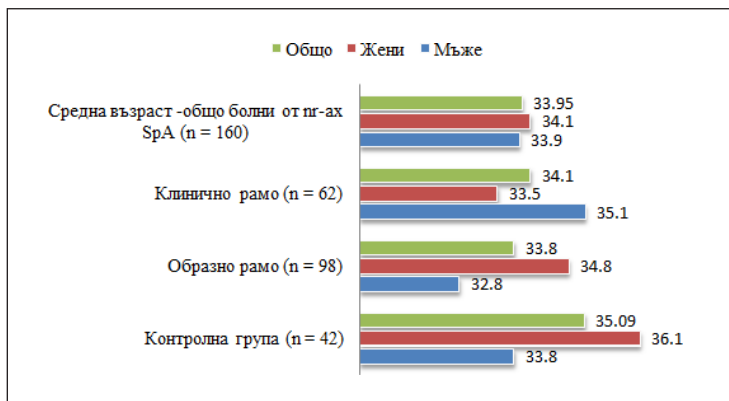
**Фигура 4.** Разпределение по пол в групата на болните от nr-ax SpA



**Фигура 5.** Представяне по пол общо и в подгрупите на nr-ax SpA

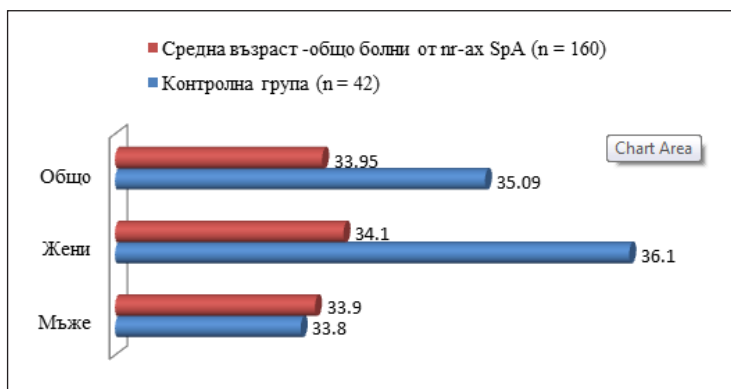


### V.13. Разпределение на болните по възраст



**Фигура 6.** Средна възраст на участниците в научното изследване

Средната възраст на **болните в образното рамо** е  $33.8 \pm 7.71$  спрямо средната възраст на **болните в клиничното рамо** от  $34.12 \pm 6.95$  и **контролната група**  $35.09 \pm 7.9$  ( $p > 0.05$ ). На фиг. 10 са представени данни за средната възраст в зависимост от пола и в отделните групи болни и контролната група.



**Фигура 7.** Средна възраст на групата сред мъже и жени в групата болни с пг-ах SpA и контролната група

Установихме средна възраст на мъжете и жените с **nr-ax SpA** съответно  $33.9 \pm 6.5$  години и  $34.1 \pm 7.2$  години (средно за двата пола  $33.95 \pm 7.4$  години). В **контролната група** средната възраст беше  $33.8 \pm 6.8$  при мъжете и  $36.1 \pm 7.35$  при жените (средно за двата пола в контролната група  $35.09 \pm 7.9$  години).

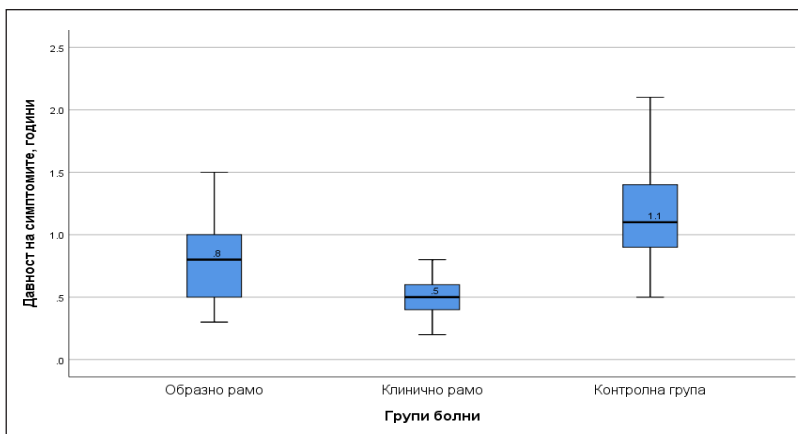
#### **VI.4    Разпределение по давност на симптомите (в години) в групите болни в образно и клинично рамо, както и в контролната група**

Нерентгенографската фаза на спондилоартритта се характеризира с кратка давност на симптомите, които обичайно се развиват плавно във времето. Обичайно диагностицирането на заболяването се осъществява между трети месец и третата година от началото на симптомите. Средната продължителност на възпалителната болка в кръста/гърба в групата болни от **nr-ax SpA** е  $0.625 \text{ г.} \pm 0.23$ . Статистически значима по-голяма давност на симптомите наблюдаваме в контролната група –  $1.179 \text{ г.} \pm 0.33$ , при медиана 1.1 г. ( $p < 0.05$ ). Данните от дескриптивният анализ са представени на таблица 2.

**Таблица 2.** Стойности на средната продължителност на симптомите (в години) при болните от **nr-ax SpA** и контролната група

Група болни	Средна продължителност (години)	Медиана	$\pm$ SD	Min	Max
<b>nr-ax SpA (n = 160)</b>	<b>0.625</b>	0.8	$\pm 0.23$	0.2	1.6
Контролна група (n = 42)	<b>1.179</b>	1.1	$\pm 0.3353$	0.5	2.1

На следващата фигура графично се визуализира средната давност на симптомите (в години) в трите групи и тяхната медиана – фигура 8.



**Фигура 8.** Представяне на средната давност на симптомите при болните от двете подгрупи на pr-ax SpA и контролната група (с посочена медиана)

**Таблица 3.** Разпределение по давност на симптомите (в години) в групите болни в образно и клинично рамо, както и в контролната група според пола

Група болни	Средна продължителност (години)	Медиана (години)	± SD	Min	Max	p
Образно рамо мъже жени	0.725	0.7	± 0.28	0.3	1.5	p > 0.05
	0.806	0.8	± 0.24	0.5	1.5	
Клинично рамо мъже жени	0.51	0.5	± 0.12	0.3	0.8	p > 0.05
	0.47	0.5	± 0.13	0.2	0.8	
Контролна група мъже жени	1.24	1.3	± 0.32	0.7	2.0	p > 0.05
	1.12	1.0	± 0.34	0.5	2.1	

Установихме сходна продължителност на симптомите преди диагностициране в двете подгрупи на pr-ax SpA (образно и клинично рамо) и контролната група участници ( $p > 0.05$ ). Подобни резултати отбелязахме и при отчитане на средната давност на възпалителната

болка в гърба при двата пола във всяка отделна подгрупа и група болни ( $p > 0.05$ ).

## **V2      Оценка на клиничната и лабораторна болестна активност при болните от nr-ax SpA общо за двата пола и контролната група**

### **V2.1.    Оценка на лабораторните маркери за възпаление, които участват във формирането на болестната активност**

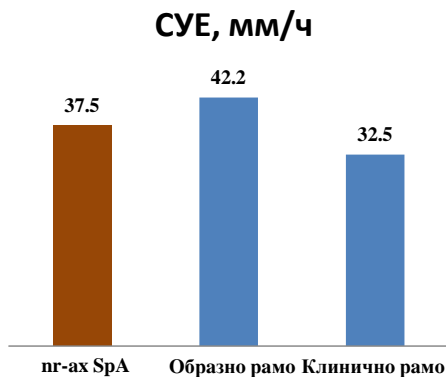
**Таблица 4.** Средни стойности на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) в мм/ч при болните от образното и клиничното рамо на nr-ax SpA и контролната група

<b>Група болни</b>	<b>СУЕ – средна стойност мм/ч</b>	<b>Медиана</b>	<b>± SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Образно рамо (n=98)	42.2	36.5	± 20.86	10.0	120.0
Клинично рамо (n = 62)	32.51	30.0	± 8.79	13.0	70.0
Контролна група (n = 42)	15.07	15.0	± 6.512	5	29

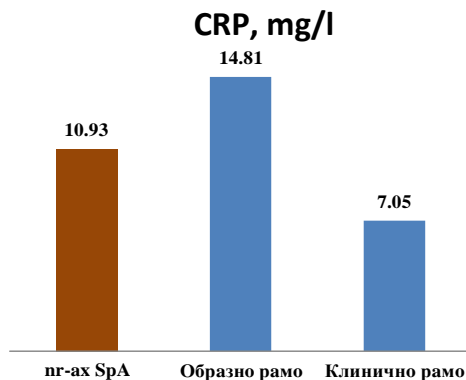
За горна референтна стойност на нормата за СУЕ беше приета използваната и в други изследвания в медицинската литература 28 мм/ч, а за С-реактивния протеин до 5 мг/л. В групата болни от образното рамо на nr-ax SpA, 10.2% са със СУЕ < 28 мм/ч и в 31.63% CRP е под горната референтна стойност от 5 мг/л. В клиничното рамо с нормални стойности са съответно 27.4% при СУЕ и 45.1% при CRP.

По-голямата част от участниците в контролната група демонстрират стойности на острофазовите показатели под горна референтна стойност – 92.8% при СУЕ и 85.7% при CRP.

Средната стойност на СУЕ в общата група на болните от nr-ax SpA е 37.35мм/ч ± 14.6. При CRP тази стойност е 10.93мг/л ± 6.2.



**Фигура 9.** Средна стойност на скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) в мм/ч в групата болни от nr-ax SpA и в двете ѝ подгрупи



**Фигура 10.** Средна стойност на С-реактивния протеин (CRP) в мг/л в групата болни от nr-ax SpA и в двете ѝ подгрупи

**Таблица 5.** Средни стойности на С-реактивен протеин (CRP) (mg/l) в групите болни от образно, клинично рамо и контролната група общо за двата пола

Група болни	С-реактивен протеин (CRP) mg/l	Медиана	± SD	Min	Max
Образно рамо (n=98)	14.81	7.27	28.59	0.04	193
Клинично рамо (n = 62)	7.05	5.65	10.04	0.02	70.7
Контролна група (n = 42)	2.91	2.14	3.13	0.01	17.2

- Няколко *сравнителни анализа между групите болни от образното и клиничното рамо* бяха осъществени, като използвахме t-тест за независими извадки с различни дисперсии (*t-Test for independent samples assuming unequal variances*). Сравняването на средните величини може да се приложи, след като предварително се провери хипотезата за равенство на дисперсиите и нулевата хипотеза (H<sub>0</sub>) се отхвърли, т.е. разликата между дисперсиите е значима:

**Hypothesis:**

**H<sub>0</sub>:  $\mu_1 = \mu_2$**

**H<sub>1</sub>:  $\mu_1 \neq \mu_2$**

**Подгрупово сравнение между средните стойности на острофазовите реактанти (CRP в мг/ли СУЕ в мм) в групи болни от образно и клинично рамо на nr-ax SpA и сравнение на общата група болни и контролната група (демонстрирани са основни данни от проведените сравнения, както и детайли от статистическия модел):**

**Таблицы 6 и 6а.** Сравнителен анализ на средните стойности на CRP (mg/l) в двете подгрупи болни от пг-ax SpA – образно и клинично рамо

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
CRP – образно рамо	98	14.8163	28.59193	2.88822
CRP – клинично рамо	62	7.0532	10.04277	1.27543

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
CRP	7.011	.009	2.057	158	.041	7.76310	3.77379	.30952	15.21668
Equal variances assumed			2.459	130.622	.015	7.76310	3.15730	1.51704	14.00916
Equal variances not assumed									

**Таблицы 7 и 7а.** Сравнителен анализ на средните стойности на CRP (mg/l) между общата група болни от пг-ax SpA и контролната група

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
CRP – пг-ax SpA	160	11.8081	23.49069	1.85710
CRP – контролна група	42	2.9238	3.13040	.48303

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
CRP	7.896	.005	2.441	200	.016	8.88432	3.63967	1.70725	16.06138
Equal variances assumed			4.630	178.080	.000	8.88432	1.91889	5.09762	12.67101
Equal variances not assumed									

P-value = 0.015 и е по-малко от  $\alpha = 0.05$ , което ни дава основание да отхвърлим нулевата хипотеза в полза на  $H_1$  и да приемем, че в подгрупата болни от образното рамо на пг-ax SpA CRP е със статистически значимо по-висока средна стойност. Сравнението между средните стойности на CRP в общата група болни от пг-ax SpA (двете рамене) спрямо контролната група са също статистически значимо по-високи ( $p = 0.00$ ).

**Таблицы 8 и 8а.** Сравнителен анализ на средните стойности на СУЕ (mm/h) в двете подгрупи болни от пг-ах SpA – образно и клинично рамо

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
СУЕ – образно рамо	98	42.20	20.864	2.108
СУЕ– клинично рамо	62	32.52	8.796	1.117

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
ESR Equal variances assumed	11.422	.001	3.463	158	.001	9.688	2.797	4.163	15.213
Equal variances not assumed			4.061	141.409	.000	9.688	2.385	4.972	14.404

**Таблицы 9 и 9а.** Сравнителен анализ на средните стойности на СУЕ (mm/h) между общата група болни от пг-ах SpA и контролната група

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
СУЕ – пг-ах SpA	160	38.5	17.823	1.409
СУЕ– контролна група	42	15.07	6.512	1.005

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
ESR Equal variances assumed	7.639	.006	8.343	200	.000	23.379	2.802	17.853	28.904
Equal variances not assumed			13.508	180.650	.000	23.379	1.731	19.964	26.793

Анализът демонстрира статистически значимо по-висока средна стойност на СУЕ в групата болни от образното рамо на пг-ах SpA ( $p = 0.00$ ), а също и в общата група болни спрямо контролната група ( $p = 0.00$ ).



Съвсем очаквано болните от възпалително ставно заболяване се представят с по-високи стойности на острофазовите реактанти спрямо здрави индивиди или болни с невъзпалителен характер на ставното заболяване. Важно е да се отбележи, че и двата рутинно изследвани лабораторни маркери за възпалителна активност са статистически значимо по-високи в групата болни, при които се обективизира костно-мозъчен едем, чрез МРТ на СИС.

## **V22 Клинична оценка на болестната активност при nr-ax SpA и контролната група**

Средните стойности  $\pm$  стандартно отклонение (SD) на индексите за оценка на общата болестна активност, степента на функционална увреда, аксиална структурна увреда, ниво на качество на живот и степента на ВМЕ на МРТ на СИС са представени със своите средни стойности в изследваните групи и подгрупи участници в научното изследване на таблица 10:

**Таблица 10.** Резултати от средните стойности  $\pm$  SD на изследваните скали за болестна активност, функционален дефицит, качество на живот и промени в образните изследвания

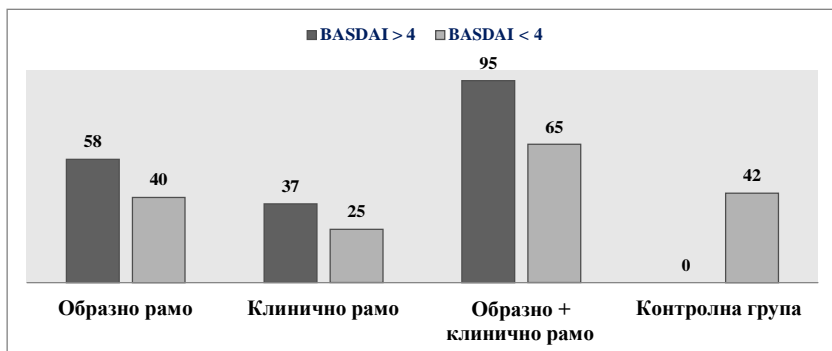
<b>Групи болни N = 202</b>	<b>Образно рамо N = 98</b>	<b>Клинично рамо N = 62</b>	<b>Общо болни от nr-ax SpA N = 160</b>	<b>Контролна група N = 42</b>
<b>BASDAI, Mean <math>\pm</math> SD</b>	4.1 $\pm$ 0.67	4.01 $\pm$ 0.78	4.07 $\pm$ 0.71	1.76 $\pm$ 0.37
<b>BASFI, Mean <math>\pm</math> SD</b>	5.06 $\pm$ 1.28	4.48 $\pm$ 1.18	4.84 $\pm$ 1.27	2.14 $\pm$ 0.5
<b>ASDAS-CRP, Mean <math>\pm</math> SD</b>	2.31 $\pm$ 0.87	2.05 $\pm$ 0.52	2.2 $\pm$ 0.76	1.16 $\pm$ 0.21
<b>ASQoL, Mean <math>\pm</math> SD</b>	4.79 $\pm$ 3.27	5.18 $\pm$ 3.03	4.94 $\pm$ 3.18	1.38 $\pm$ 0.9

<b>BASMI, Mean ± SD</b>	0.8 ± 1.1	0.32 ± 0.53	0.61 ± 0.95	0.24 ± 0.43
<b>VAS – оценка на пациента, Mean ± SD</b>	55.3 ± 13.4	41.3 ± 12.7	51.9 ± 13.3	19.5 ± 7.19
<b>VAS – оценка на лекаря, Mean ± SD</b>	48.42 ± 12.54	46.71 ± 11.3	45.5 ± 13	22.88 ± 8.4
<b>SPARCC, Mean ± SD</b>	22.42 ± 15.18	0.15 ± 0.67	13.79 ± 16.1	0
<b>SPARCC minus, Mean ± SD</b>	19.38 ± 11.77	0.02 ± 0.1	11.87 ± 13.19	0

Легенда: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, VAS – визуално аналогова скала, SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) scoring system, ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASDAS – CRP – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (изчислен със CRP).

### **V221. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI**

Категоризирахме болните на базата на установените стойности на BASDAI, като основно ги подразделихме в две групи – BASDAI > 4 и BASDAI < 4. Общоприето е заболяването да се класифицира с висока болестна активност при BASDAI > 4. С активност на nr-ax SpA се презентират 59.2% от болните в образното рамо и 59.7% от болните в клиничното рамо (за общата група nr-ax SpA са 59.3%). В контролната група всички болни попадат в категорията BASDAI < 4.



**Фигура 11.** Разпределение по брой болни според BASDAI в отделните групи – образно, клинично рамо, общо болни от пг-ах SpA и контролната група

**Таблицы 11 и 11а.** Основни величини на сравнителния анализ между средните стойности на BASDAI в двете групи болни и детайли от статистическия модел

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
BASDAI – образно рамо	98	4.107	.6742	.0681
BASDAI– клинично рамо	62	4.015	.7867	.0999

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
BASDAI	1.801	.181	.793	158	.429	.0926	.1168	-.1380	.3233
			.766	115.203	.445	.0926	.1209	-.1469	.3321

Клиничната болестна активност, изчислена чрез BASDAI, е числено по-висока при болните от образното рамо на пг-ах SpA, при липса на статистически достоверна разлика в изследваните групи ( $p = 0.429$ ). И в двете подгрупи на пг-ах SpA, независимо от наличието на

остри възпалителни промени на МРТ на СИС, средните стойности на този индекс за оценка на болестната активност попадат в категорията висока степен на болестна активност (> 4).

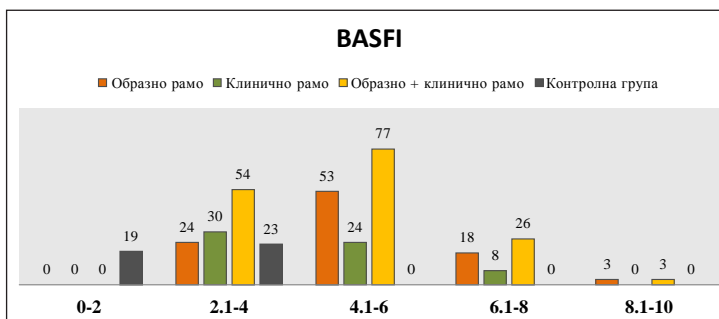
### V222 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index -BASFI

Най-голям относителен дял болни от nr-ax SpA са с BASFI между 4.1 и 6.0 – **48.1%**. В същата категория на индекса преобладават болните от образното рамо на заболяването, сравнени с тези от клиничното рамо – 68.8% срещу 31.2%.

Висока стойност на клиничната оценка на физическата функция > 6.1 се наблюдава при 29 болни от nr-ax SpA (18.1%). В диапазона BASFI от 6.1 до 8.0 преобладават болните от образното рамо – 69.2% спрямо 30.8% от болните от клиничното рамо на nr-ax SpA. Нашите резултати показват по-голяма степен на функционална увреда при тези от пациентите, при които са налице МРТ данни за възпаление на сакроилиачните стави.

Същевременно не регистрирахме болни от nr-ax SpA и в двете подгрупи с липсваща или ниска степен на функционална увреда, т.е. средни стойности на BASFI по-малко от 2.1.

В контролната група преобладаващият относителен дял на пациентите с клинична оценка на физическата функция до 4 – съответно 45.2% в категорията BASFI 0-2 и 54.8% в категорията BASFI 2.1 – 4.



**Фигура 12.** Разпределение по брой болни (N) според BASFI в отделните групи – образно, клинично рамо, общо болни от nr-ax SpA и контролната група

**Таблицы 12 и 12а.** Сравнителен анализ на средните стойности на BASFI в двете подгрупи болни от пр-ах SpA и детайли от анализа

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
<b>BASFI – образно рамо</b>	98	5.07	1.283	.130
<b>BASFI – клинично рамо</b>	62	4.48	1.190	.151

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
BASFI	.423	.517	2.895	158	.004	.586	.202	.186	.986
Equal variances assumed			2.945	137.079	.004	.586	.199	.193	.980
Equal variances not assumed									

Нивото на функционална увреда, изчислено чрез **BASFI**, е със сигнификантно по-високи средни стойности при болните от образното рамо на пр-ах SpA, сравнено с болните от клиничното рамо ( $p = 0.004$ ).

### **V223. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS-CRP**

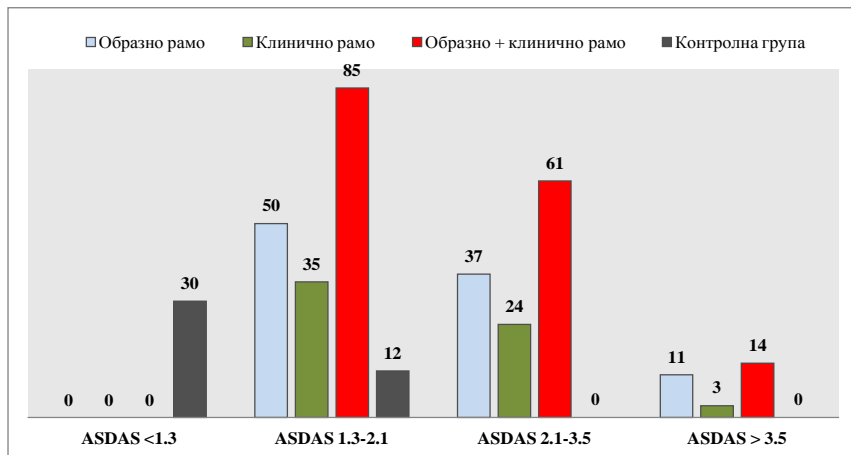
Един от индексите за оценка на болестната активност при спондилоартрит е ASDAS. Използвахме неговия вариант на изчисление чрез стойностите на CRP, който се предпочита от редица автори пред варианта чрез стойностите на СУЕ.

За целите на анализа на получените резултати използвахме общоприетата класификация на ASDAS по категории на активност на заболяването: *< 1.3 – неактивно, 1.3-2.1 – с умерена активност, 2.1 – 3.5 – висока, и над 3.5 с много висока болестна активност.* Няма болни от пр-ах SpA, които да попадат в категорията неактивно заболяване.

Преобладаваща част от тях разкриват ASDAS – CRP, който ги определя като болни с умерена (53.1%) и висока болестна активност (38.1%). Само 8.75% от болните от пр-ах SpA са с много висока активност на основното заболяване.

Прави впечатление и по-големият относителен дял на болни с ASDAS – CRP в категориите умерена, висока и много висока актив-

ност в групата от образното рамо в сравнение с болните от клиничното рамо – съотв. 27.5% vs 19.2% (ASDAS- CRP 1.3-2.1), 30.3% vs 19.67% (ASDAS – CRP 2.1-3.5) и 39.28% vs 10.7% (ASDAS – CRP > 3.5) (фигура 13):



**Фигура 13.** Разпределение на болните в изследваните групи и подгрупи според отделните категории на ASDAS – CRP (брой болни)

**Таблицы 13 и 13а.** Сравнителен анализ на средните стойности на ASDAS – CRP в двете групи болни и детайли от анализа

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
ASDAS-CRP – образно рамо	98	2.301	.8743	.0883
ASDAS-CRP– клинично рамо	62	2.055	.5284	.0671

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
ASDAS_CRP	7.126	.008	1.997	158	.048	.2462	.1233	.0027	.4897
			2.219	157.733	.028	.2462	.1109	.0271	.4653

Болните от пг-ах SpA с MPT промени на СИС имат по-високи средни стойности на клиничния индекс за болестна активност – ASDAS-CRP. ASDAS-CRP е статистически значимо по-висок в подгрупата болни от образно рамо, сравнено с болните без MPT данни за ВМЕ ( $p = 0.028$ ).

### Степени на корелация между лабораторните показатели за възпаление и клиничните скорове за болестна активност

За групата на болните от образното рамо използвахме методиката Scatter plots и установихме, че между заложените променливи (BASDAI, BASFI и ASDAS-CRP) липсва линейна зависимост спрямо острофазовия показател CRP. Поради това използвахме непараметрични тестове за корелация.

**Таблица 14.** Корелация между CRP, BASDAI, BASFI и ASDAS-CRP в групата болни от образно рамо (N = 98)

			BASDAI	CRP	BASFI	ASDAS_CRP
Kendall's tau_b	BASDAI	Коефициент на корелация		.249**	.246**	.265**
	CRP	Коефициент на корелация	.249**		.225**	.477**
	BASFI	Коефициент на корелация	.246**	.225**		.239**
	ASDAS_CRP	Коефициент на корелация	.265**	.477**	.239**	
Spearman's rho	BASDAI	Коефициент на корелация		.350**	.350**	.360**
	CRP	Коефициент на корелация	.350**		.315**	.651**
	BASFI	Коефициент на корелация	.350**	.315**		.325**
	ASDAS_CRP	Коефициент на корелация	.360**	.651**	.325**	

\*\* Статистически значима корелация при ниво от 0.01 (2-tailed)

Между всеки две двойки променливи съществува статистически значима положителна зависимост. Между CRP и BASDAI корелационната зависимост е умерена (**корелационен коефициент 0.24**,  $p < 0.05$ ).

Между CRP и BASFI с **корелационен коефициент 0.22** също е умерена със степен на значимост  $p < 0.05$ , а между променливите CRP и ASDAS-CRP е умерена към силна (**корелационен коефициент 0.65**,  $p < 0.01$ ).

**Корелационни зависимости между острофазовите показатели и клиничните индекси за болестна активност в общата група болни от ps-Ax SpA.**

Изследвахме корелационната връзка между лабораторните показатели за възпаление (СУЕ и CRP) и скоростите за определяне на болестната активност при ps-Ax SpA. **Между всеки две променливи съществува статистически значима положителна зависимост.**

Най-силна е връзката между CRP и ASDAS – CRP с коефициент на корелация 0.39,  $p = 0.00$  и CRP с BASDAI – 0.24,  $p = 0.00$ . Корелационните коефициенти между СУЕ – BASDAI и СУЕ – ASDAS – CRP са съответно **0.25**,  $p = 0.00$  и **0.15**,  $p = 0.007$ . Детайли от анализа и останалите корелационни коефициенти на изследваните клинично-лабораторни маркери могат да бъдат разгледани в таблица 15.

**Таблица 15.** Корелационна матрица на зависимост между разглежданите лабораторни маркери за възпаление и клиничните индекси за оценка на болестната активност при ps-Ax SpA,  $n = 160$

		<b>СУЕ</b>	<b>CRP</b>
BASDAI	Коефициент на корелация	.253**	.242**
	Sig.(2-tailed)	.000	.000
	N	160	160
ASDAS CRP	Коефициент на корелация	.151**	.393**
	Sig.(2-tailed)	.007	.000
	N	160	160



VAS пациент	Коефициент на корелация	.167**	.166**
	Sig.(2-tailed)	.003	.002
	N	160	160
VAS лекар	Коефициент на корелация	.156**	.139*
	Sig.(2-tailed)	.005	.011
	N	160	160

\*\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.01 (2-tailed)

\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.05 (2-tailed)

### **V224 Оценка на общото ниво на болестна активност според визуално-аналогова скала (VAS) според пациента/ лекаря (мм)**

Средното ниво на оценката на общото ниво на болестна активност според пациента за цялата група от болни от nr-ax SpA е  $51.99 \pm 13.3$  при изчислена медиана 50. Минималният резултат по VAS, докладван от пациента, е 15 мм, а максималният – 90 мм.

Болните от образното рамо на nr-ax SpA са с по-високи средни резултати от VAS спрямо болните от клиничното рамо ( $55.34 \pm 13.42$  срещу  $46.71 \pm 11.32$ ), въпреки че липсва статистически значима разлика ( $p > 0.05$ ).

**Таблица 16.** Средни стойности на резултатите от VAS – Оценка на пациента за общото ниво на болестна активност

Група болни	VAS – оценка на пациента (мм)	Медиана	± SD	Min	Max
Образно рамо (n=98)	55.34	54.0	± 13.42	15	90
Клинично рамо (n = 62)	46.71	45.0	± 11.32	22	80
Общо групата с nr-ax SpA (n = 160)	51.99	50.0	± 13.3	15	90
Контролна група (n = 42)	22.88	20.5	±8.42	10	42

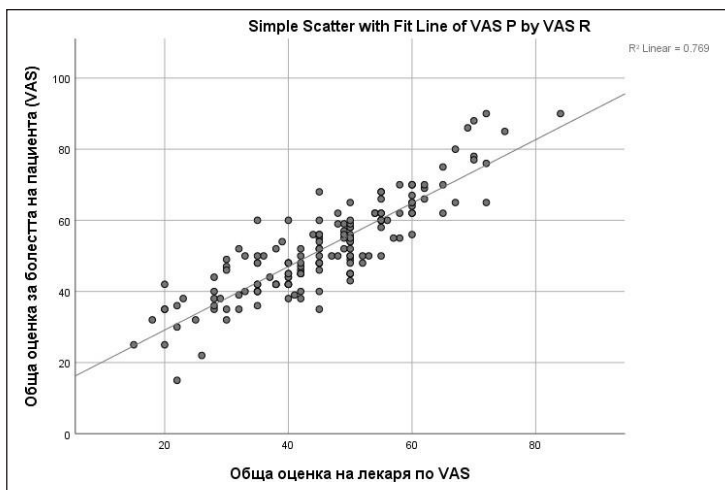
Резултатите от *оценката на лекаря* за общото ниво на болестна активност в групата болни от nr-ax SpA показват средни стойности  $45.5 \pm 13.07$ . Средните нива на VAS според лекаря са аналогично на предходните данни по-високи при болните от образното рамо, сравнени с клиничното ( $48.48 \pm 12.54$  срещу  $41.13 \pm 12.72$ ) при липса на статистическа значимост между подгрупите ( $p > 0.05$ ). В контролната група болни средните стойности на VAS са  $19.55 \pm 7.19$ , при медиана 19.5 и с ниво на значимост спрямо болните от nr-ax SpA (вкл. подгрупите),  $p < 0.05$ .

**Таблица 17.** Средни стойности на резултатите от VAS – Оценка на лекаря за общото ниво на болестна активност

Група болни	VAS – оценка на лекаря (мм)	Медиана	$\pm$ SD	Min	Max
Образно рамо (n=98)	48.42	48.4	$\pm 12.54$	15	84
Клинично рамо (n = 62)	41.13	42	$\pm 12.72$	20	72
Общо групата с nr-ax SpA (n = 160)	45.59	45	$\pm 13.07$	15	84
Контролна група (n = 42)	19.55	19.5	$\pm 7.19$	8	42

Общата оценка на болестната активност по VAS според пациента и лекаря обичайно са свързани, въпреки че в повечето случаи средните стойности според пациента са по-големи от тези, докладвани при оценката на лекар.

Установихме **силна корелационна зависимост** между средните стойности на общата оценка за болестна активност според пациента и лекаря в групата болни от nr-ax SpA, **R = 0.769**,  $p < 0.01$  (фигура 14).



**Фигура 14.** Графично изображение на положителната корелационна връзка между стойностите на общата болестна активност (VAS) според пациента и лекаря

Използвахме *t*-тест за независими извадки с различни дисперсии (*t-Test for independent samples assuming unequal variances*) и сравнихме средните стойности на клиничните индекси за болестна активност (чрез BASDAI и ASDAS- CRP) и скората за оценка на функционалната увреда (чрез BASFI) в групите болни от nr-ax SpA(общо за образно и клинично рамо) и контролната група.

Установихме статистически значимо по-високи средни стойности при всеки от изследваните параметри.

Средните стойности на BASDAI при болните от nr-ax SpA са  $4.071 \pm 0.71$  при  $1.762 \pm 0.37$  в контролната група болни ( $p < 0.05$ ).

Средните стойности на клиничната оценка на функционалното състояние BASFI при болните от nr-ax SpA е  $4.84 \pm 1.27$  с ниво на статистическа значимост  $p < 0.05$  спрямо контролната група болни с BASFI  $2.14 \pm 0.5$ .

Аналогични са резултатите и за втория индекс за оценка на болестната активност – ASDAS, изчислен със CRP, като данните от описателната статистика са изложени в таблица 18.

**Таблица 18.** Данни от сравнителните анализи между болните от nr-ax SpA и контролната група по отношение на индексите за оценка на болестната активност (BASDAI и ASDAS-CRP) и функционалната увреда (BASFI)

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
BASDAI – nr-ax SpA	160	4.071	.7189	.0568	<b>p &lt; 0.05</b>
BASDAI – контролна група	42	1.762	.3780	.0583	
BASFI – nr-ax SpA	160	4.84	1.276	.101	<b>p &lt; 0.05</b>
BASFI – контролна група	42	2.14	.503	.708	
ASDAS-CRP – nr-ax SpA	160	2.206	.7668	.0606	<b>p &lt; 0.05</b>
ASDAS- CRP – контролна група	42	1.160	.2119	.0327	

Болните от nr-ax SpA, независимо от наличието/липсата на BME от MPT на СИС, са със статистически значимо по-висока болестна активност (чрез BASDAI и ASDAS-CRP) и с по-голяма степен на функционална увреда (чрез BASFI) спрямо контролната група.

### **V23. Клинична оценка на нивото на гръбначна увреда при nr-ax SpA (вкл. вътрегрупово в образно и клинично рамо) и контролната група**

#### **V23L Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index –BASMI**

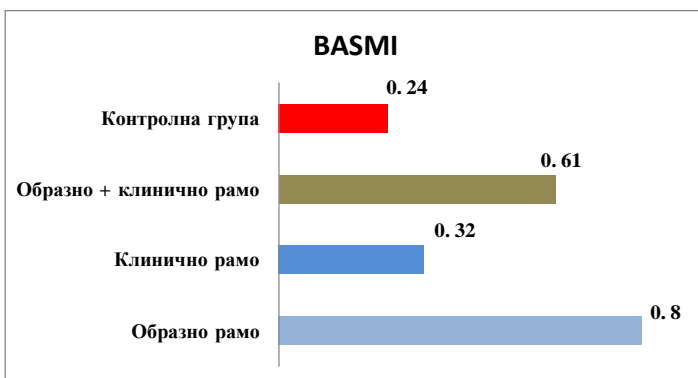
nr-ax SpA се характеризира с кратка давност на симптомите, респ. с предимно възпалителни промени в засегнатите ставни структури. Степента на гръбначна увреда е функция от нивото на възпалителна активност и продължителността на симптомите. Това предполага и сравнително по-малката степен на трайни структурни изменения при болните от nr-ax SpA.

За определяне на степента на гръбначна увреда при nr-ax SpA из-

ползвахме препоръчания от ASAS композитен индекс BASMI. BASMI = 0 показва липса на ограничения в обемите на движение в аксиален скелет, докато BASMI = 10 означава силно ограничени обеми на движение в гръбначния стълб.

Средните стойности на BASMI в двете подгрупи болни от пг-ах SpA са  $0.8 \pm 1.1$  за образното рамо и  $0.32 \pm 0.53$  за клиничното рамо ( $p < 0.05$ ) и  $0.61 \pm 0.95$  за цялата група болни от пг-ах SpA.

Установихме статистически достоверна разлика със средните стойности на BASMI в контролната група, където стойностите му са  $0.24 \pm 0.43$  ( $p < 0.05$ ).



**Фигура 15.** Средни стойности на BASMI в отделните подгрупи и групи пациенти

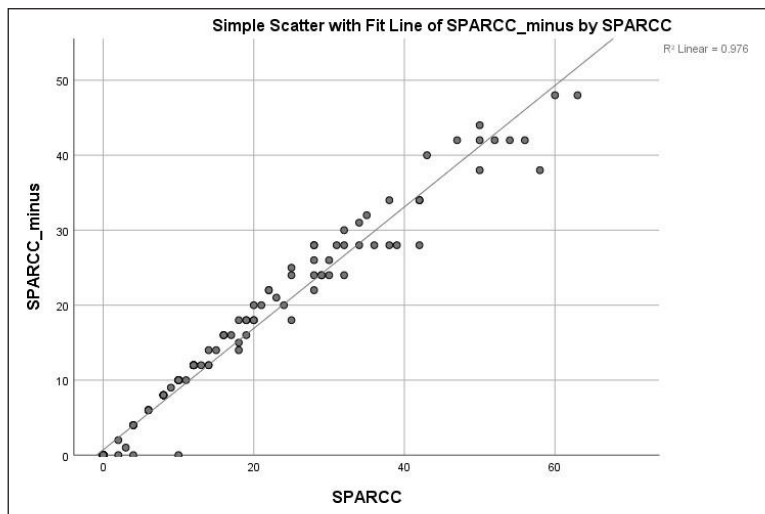
#### **V24. Оценка на промените в сакроилиачните стави (СИС) на магнитно-резонансна томография (МРТ)**

#### **V24I. Посредством оценката на степента на изява на костно-мозъчен едем според изискванията за позитивен МРТ протокол при сакроилиит (остър сакроилиит)**

Използваните в анализа за оценка промени на СИС чрез SPARCC и SPARCC minus са един от способите за ранно разпознаване на пг-ах SpA и обособяването на групата болни от образното рамо. Двата сора за оценка се различават по липсата на оценка за „интензитет“ и

„дълбочина“ на регистрираните зони на костно-мозъчен едем (ВМЕ) при наличен сакроилиит.

Въпреки разликите SPARCC и SPARCC minus демонстрират **силна корелационна зависимост с коефициент = 0.97**,  $p < 0.05$  (фигура 16).



**Фигура 16.** Графично изображение на корелационната връзка между SPARCC и SPARCC – minus

**Таблица 19.** Deskriptивен анализ на SPARCC в отделните подгрупи на пг-ах SpA и контролната група

Група болни	SPARCC	Медиана	± SD	Min	Max
Образно рамо (n=98)	22.42	18.5	± 15.18	2	63
Клинично рамо (n = 62)	0.15	0	± 0.674	0	4
Общо групата с пг-ах SpA (n = 160)	13.79	8.5	± 16.1	0	63
Контролна група (n = 42)	NA	NA	NA	NA	NA

Средните стойности на SPARCC сора при болните от образното рамо на пг-ах SpA са  $22.42 \pm 15.18$  (при минимален отчетен скор 2, а максимален – 63). Болните от клиничното рамо се презентират с дискретни незначителни промени на MPT на СИС – средни стойности на SPARCC в подгрупата клинично рамо на Nr-Ax SpA  $0.15 \pm 0.674$  (табл. 19).

**Таблица 20.** Дескриптивен анализ на SPARCC *minus* в отделните подгрупи на пг-ах SpA и контролната група

Група болни	SPARCC minus	Медиана	$\pm$ SD	Min	Max
Образно рамо (n=98)	19.38	17	$\pm 11.77$	0	48
Клинично рамо (n = 62)	0.02	0	$\pm 0.127$	0	1
Общо групата с пг-ах SpA (n = 160)	11.88	8.0	$\pm 13.19$	0	48
Контролна група (n = 42)	NA	NA	NA	NA	NA

Аналогични на предходните данни от изчисления SPARCC в отделните групи са резултатите от сора SPARCC *minus* (тук не се включват компонентите „дълбочина“ и „интензитет“ на сигнала). Средният SPARCC *minus* скор при болните от образното рамо на пг-ах SpA е  $19.38 \pm 11.77$  (минимален скор 0, а максимален 48).

**Таблицы 21 и 21а.** Сравнителен анализ на степента на изява на ВМЕ на СИС чрез SPARCC в двете подгрупи болни от pr-ax SpA

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка
SPARCC образно рамо	98	22.42	15.183	1.534
SPARCC клинично рамо	62	.15	.674	.086

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
SPARCC	130.533	.000	11.531	158	.000	22.273	1.932	18.458	26.088
Equal variances assumed									
Equal variances not assumed			14.500	97.603	.000	22.273	1.536	19.225	25.322

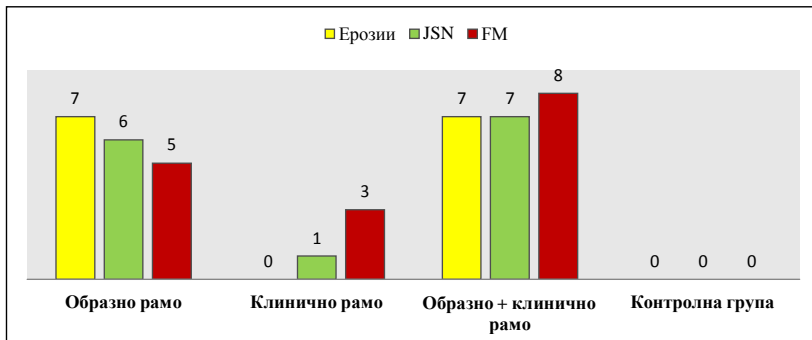
При сравнение на средните промени в сакроилиачните стави (СИС), използвайки скоринговата система SPARCC, установихме статистически значими промени при болните от образното рамо на pr-ax SpA спрямо клиничното рамо ( $p = 0.00$ ).

**V242.** *Посредством наличие на ерозии, стеснение на ставната междина и зони на костно-мозъчна метаплазия* при pr-ax SpA (вкл. вътрегрупово в образно и клинично рамо) и контролната група.

Освен наличието на костно-мозъчен едем (ВМЕ), при анализиране на резултатите от проведените магнитно-резонансни томографии на СИС беше отчетено и наличието на хронични структурни изменения – ерозивни промени, стеснение на ставната междина (JSN) и костно-мозъчна метаплазия (FM). Наличието на тези промени в контекста на SpA означава предходни епизоди на остър сакроилиит. Всички случаи с ерозии, JSN и FM са в комбинация с ВМЕ. Както и костно-мозъчния едем, така и хроничните изменения открихме при пациентите от образното рамо, с малки изключения на дискретни промени при четирима болни от клиничното рамо. Именно поради слабото представяне на ВМЕ тези болни бяха разпределени в групата на клиничното, а не образното рамо на pr-ax SpA. Относителният дял на болните с ерозивни промени в образното рамо е 7.14% ( $n = 7$ ), със стеснение



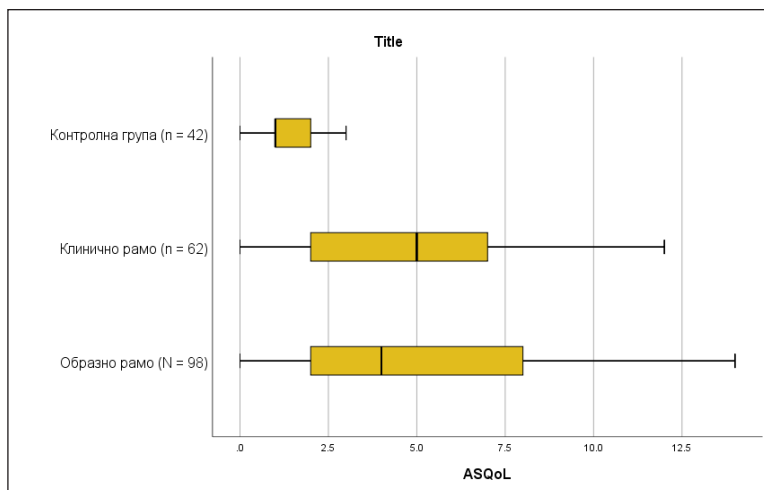
на ставната междина 7.14% (n = 7), а с FM – 5.10% (n = 5) (фигура 17). При един болен от nr-ax SpA клинично рамо се регистрира стеснение на междината на СИС (1.61%), а при трима – костно-мозъчна метаплазия (4.83%).



**Фигура 17.** Честота на установените структурни промени на МРТ на СИС – ерозии, стеснени ставни междини и костно-мозъчна метаплазия в отделните групи /подгрупи болни и контролната група (брой болни, n)

## V25. Оценка на качеството на живот чрез болест – специфичния въпросник ASQoL при nr-ax SpA (вкл. подгрупово в образно и клинично рамо) и контролната група

Средната стойност на ASQoL при болните в образното рамо nr-ax SpA е  $4.79 \pm 3.27$  с медиана 4.0, докато в групата болни от клиничното рамо –  $5.18 \pm 3.03$  и медиана 5.0. Тези стойности заедно с резултатите от контролната група са визуализирани на фигура 18.



**Фигура 18.** Представяне на средните нива на ASQoL (с медиана) при болните от пг-ах SpA – клинично и образно рамо, и участниците в контролната група

- Осъществихме корелационен анализ за проверка на статистическата взаимовръзка между качеството на живот (измерено чрез въпросника ASQoL) и основните параметри за лабораторна и клинична болестна активност. Всички корелационни зависимости демонстрират статистическа значимост при степен на достоверност  $p < 0.05$ . Установихме умерена по степен корелационна зависимост между ASQoL и BASDAI (0.35,  $p = 0.001$ ) и ASQoL и ASDAS – CRP (0.44,  $p = 0.036$ ). Сходни положителни зависимости демонстрират и останалите включени в анализа променливи (таблица 22).

**Таблица 22.** Корелационни зависимости между показателя за определяне на качеството на живот (ASQoL) и клинично-лабораторните маркери за болестна активност при nr-ax SpA (n = 160)

Kendall's tau_b		ESR	CRP	BASDAI	ASDAS_CRP	VAS P	VAS R
ASQoL	Коефициент на корелация	.269*	.352**	.365**	.441*	.328**	.290**
	Sig.(2-tailed)	.03	.001	.000	.036	.000	.000
	N	160	160	160	160	160	160

\*\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.01 (2-tailed)

\*.Статистически значима корелация при ниво от 0.05 (2-tailed)

- Същият корелационен анализ беше приложен и за болните в контролната група (N = 42), където по нито една двойка променливи не беше установена положителна корелационна зависимост според анализа на Kendall's tau\_b ( $p > 0.05$ ).

Проведохме корелационен анализ за оценка на зависимостите на промените в сакроилиачните стави, оценени чрез SPARCC и основните параметри за оценка на заболяването, вкл. качеството на живот. В този анализ бяха включени само болните от образното рамо, при които се установяват остри лезии в СИС.

**Таблица 23.** Корелационни зависимости между SPARCC и нивото на качеството на живот (ASQoL), клиничните индекси за болестна оценка, ОФП и функционално състояние при болните от образното рамо на nr-ax SpA (n = 98)

Kendall's tau_b		CYE	CRP	BASDAI	ASDAS_CRP	BASFI	ASQoL
SPARCC	Коефициент на корелация	.405*	.490**	.560**	.605**	.442*	.595**
	Sig.(2-tailed)	.04	.000	.001	.000	.004	.000
	N	98	98	98	98	98	98

\*\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.01 (2-tailed)

\*Статистически значима корелация при ниво от 0.05 (2-tailed)

Установихме статистически достоверна положителна корелационна зависимост между SPARCC и всички включени в анализа показатели при болните от образното рамо на пг-ах SpA. Корелационният коефициент между **SPARCC и острофазовите показатели (СУЕ и CRP)** показва умерена по степен корелация, по-изразена при CRP ( $r = 0.405$ ,  $p = 0.04$  и респ.  $r = 0.49$ ,  $p = 0.00$ ). Резултатите от проведения анализ показват най-силна положителна корелация между **SPARCC и ASDAS-CRP** ( $r = 0.605$ ,  $p = 0.00$ ) и сходни стойности при **SPARCC и BASDAI** ( $r = 0.56$ ,  $p = 0.001$ ). Те потвърждават връзката между острите възпалителни промени в засегнатите стави (СИС) и нивата на оценка на общата болестна активност. Доказва се и корелацията между степента на изява на костно-мозъчния едем чрез МРТ на СИС и нивото на качеството на живот на болните (**ASQoL**) ( $r = 0.595$ ,  $p = 0.00$ ).

- В *проведен регресионен анализ* си поставихме за цел да определим зависимостта на качеството на живот при болните от пг-ах SpA и тютюнопушенето като рисков фактор. Установихме  $R^2 = 4.2\%$ , т.е. 4.2% от общата вариация на модела зависи от фактора тютюнопушене, а останалите 95.8% зависят от други фактори, които не са включени в модела. Избраният фактор е статистически значим с  $p\text{-value} = 0.003$  по модела  $ASQoL = 3.347 + 1.354$  тютюнопушене. При пушачите ASQoL е с 1.354 по-високо в сравнение с непушачите. Ако пациентът е пушач, с 95% сигурност може да се твърди, че в генералната съвкупност ASQoL се увеличава в границите 0.451 и 2.257. Детайли по анализа са представени на таблица 24.

**Таблица 24.** Регресионен анализ за проверка на връзката между тютюнопушенето и качеството на живот при пг-ах SpA (ASQoL)

		Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	3.347	.363		9.217	.000	2.631	4.063
	Smoking_status	1.354	.458	.205	2.957	.003	.451	2.257

a. Dependent Variable: ASQoL

### **V3. Оценка на клиничната и лабораторна болестна активност при болните от pg-ax SpA и контролната група в зависимост от пола**

#### **V3.1. Оценка на лабораторните маркери за възпаление, които участват във формирането на болестната активност според пола**

Острофазовите показатели показват някои различия в стойностите си в двата пола както при болните от образното рамо, така и в групата болни от клиничното рамо. Средните стойности на СУЕ при мъжете от образното рамо са по-високи от тези при жените, съответно  $47.41 \pm 25.92$  и  $36.55 \pm 11.16$ . Реципрочни са данните в групата болни от клиничното рамо – тук стойностите на СУЕ при жените са малко по-високи –  $34.05 \pm 9.3$  срещу  $29.91 \pm 7.32$ . Стойностите на CRP варират от 0.08 до 193 в цялата група на болните от pg-ax SpA, като и тук се запазва тенденцията за по-високи средни стойности при мъжете в образното и по-високи стойности при жените в клиничното рамо (таблица 25).

**Таблица 25.** Средни стойности на СУЕ (мм/ч) и С-реактивен протеин (CRP) (mg/l) в групите болни от образно, клинично рамо и контролната група при мъже и жени

Група болни	СУЕ – средна стойност мм/ч	Медиана (години)	± SD	Min	Max
Образно рамо мъже жени	47.41	40	± 25.92	10	120
	36.55	32	± 11.16	25	74
Клинично рамо мъже жени	29.91	28	± 7.32	13	48
	34.05	32	± 9.3	20	70
Контролна група мъже жени	15.32	16	± 6.1	5	28
	14.87	14.0	± 6.96	5	29

Група болни	С-реактивен протеин (CRP) mg/l	Медиана (години)	± SD	Min	Max
Образно рамо мъже жени	22.58	9.8	± 37.65	0.08	193
	6.37	6.2	± 6.56	0.04	26.5
Клинично рамо мъже жени	5.55	5.9	± 5.22	0.05	16.6
	7.94	5.5	± 11.99	0.02	70.7
Контролна група мъже жени	3.15	2.54	± 2.64	0.02	11.2
	2.71	3.53	± 3.53	0.01	17.2

Проведените статистически анализи в групата на болните от *nr-ax SpA* в образно рамо установяват, че при мъжете от групата средните стойности на СУЕ и CRP са статистически значимо по-високи ( $p = 0.008$  и  $p = 0.004$ ) (таблица 26).

**Таблица 26.** Средни стойности на острофазовите реактанти според пола в групата болни от *nr-ax SpA* от образното рамо

Група	N = 98	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
СУЕ мъже	50	47.41	25.926	3.630	<b>p = 0.008</b>
СУЕ жени	48	36.55	11.164	1.628	
CRP мъже	50	22.58	37.654	5.27267	<b>p = 0.004</b>
CRP жени	48	6.38	6.562	.95731	

При изследване на влиянието на пола (Independent Samples T-Test) върху СУЕ и CRP установихме статистически значима разлика в средните стойности на двата острофазови показателя ( $p=0.028$  и  $p = 0.01$ ) (таблица 27).

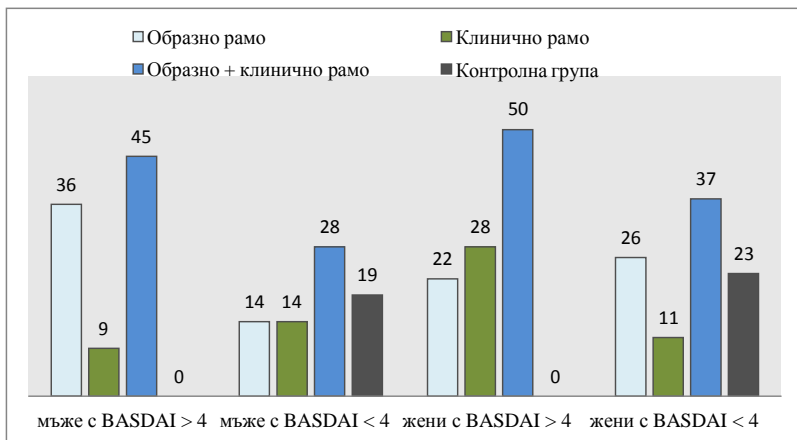
**Таблица 27.** Средни стойности на острофазовите реактанти според пола в общата група болни от nr-ax SpA: образно и клинично рамо

Група	N = 160	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
СУЕ мъже	74	41.97	23.304	2.709	<b>p = 0.028</b>
СУЕ жени	86	35.42	10.379	1.119	
CRP мъже	74	17.2932	32.28570	3.75314	<b>p = 0.01</b>
CRP жени	86	7.0884	9.39546	1.01314	

### **V32. Клинична оценка на болестната активност при nr-ax SpA и контролната група според пола**

#### **V32.1. Оценка на болестната активност при мъжете и жените според Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI**

Преобладаващата част от мъжете с nr-ax SpA-образно рамо с висока степен на болестна активност, дефинирана като BASDAI над 4, е 72%. Относителният дял на жените с nr-ax SpA-образно рамо с BASDAI > 4 е 45.8%. Общо 61.6% от мъжете с nr-ax SpA са с изразени признаци на заболяването според BASDAI, а при жените относителният дял е 57.8%. Всички болни от контролната група и в двата пола са с BASDAI под 4.



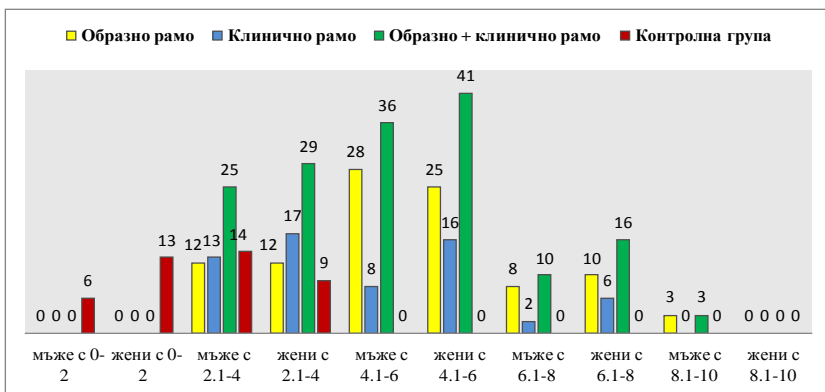
**Фигура 19.** Разпределение по брой мъже и жени според BASDAI в отделните групи пг-ах SpA-образно, клинично рамо, общо болни и контролната група (N)

Болните от пг-ах SpA от двата пола се характеризират с висока степен на болестна активност, установена чрез BASDAI ( $> 4$ ), сравнено с участниците от контролната група, в която нито един пациент не е посочил BASDAI  $> 4$ .

### **V322. Разпределение на болните от двата пола според индекса за оценка на функционалното състояние – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI**

Изследвахме клиничния индекс за функционална увреда в двата пола при всички групи с вече използваното подразделение на BASFI. Разпределението по пол съвпада с това на предходната фигура 16, като от фигура 24 се визуализира, че преобладават мъжете и жените с BASFI между 4.1 и 6.0, т.е. висока степен на функционална увреда в хода на заболяването. Болни от пг-ах SpA и от двата пола не попадат в категорията BASFI от 0.0 до 2.1, както и няма жени с BASFI над 8.1. Всички болни от контролната група се презентират със стойности на функционалния индекс до 4.





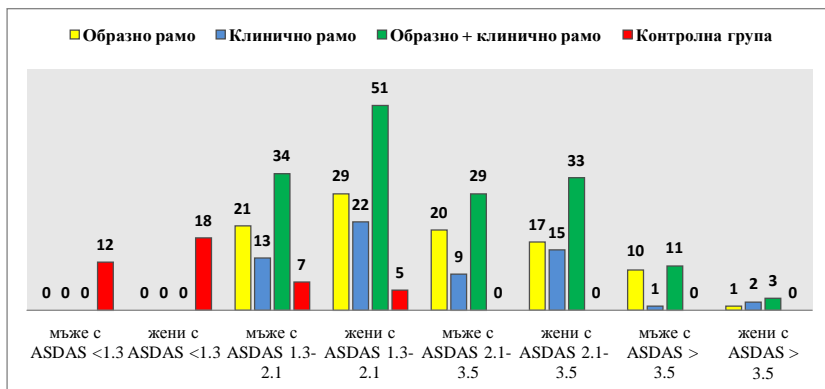
**Фигура 20.** Брой мъже и жени от отделните групи и подгрупи разпределени според резултата за оценка на функционалната увреда – BASFI (N)

От представените данни е видно, че относителният дял на болните и от двата пола с nr-ax SpA – образно рамо с BASFI повече от 4.1 е по-голям спрямо мъжете и жените от клиничното рамо на заболяването. BASFI повече от 8.1 се регистрира само при мъже с nr-ax SpA-образно рамо, при които се установява костно-мозъчен едем от MPT образите на СИС.

### **V323. Разпределение по брой болни мъже и жени от nr-ax SpA в различните категории на Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS-CRP**

Обект на повишен интерес са резултатите от стойностите на ASDAS, изчислен чрез CRP при двата пола болни от nr-ax SpA и контролната група. Това е поради инкорпориране на стойностите на лабораторния маркер за оценка на възпалението в този индекс. Разпределението по брой мъже и жени от различните подгрупи и групи спрямо 4-те категории на болестна активност според ASDAS-CRP е представено на следващата фигура 21. В двете категории ASDAS-CRP *умерена степен на активност (1.3–2.1) и висока болестна активност (2.1–3.5), мъжете вземат превес над жените*. Същевременно,

по-голям брой болни от пг-ах SpA и от двата пола попадат именно в тези две степени на оценка на болестната активност. В отделните нива на болестна активност, дефинирана чрез ASDAS-CRP, се наблюдава по-висок брой болни от двата пола в образното рамо спрямо клиничното рамо на пг-ах SpA.



**Фигура 21.** Разпределение според пола и индекса за оценка на болестната активност – ASDAS-CRP (брой мъже и жени, N)

Средните стойности на индексите за оценка на болестната активност BASDAI и ASDAS-CRP са по-високи при мъжете от подгрупата на образното рамо на пг-ах SpA, както и в цялата група болни от пг-ах SpA (образно+клинично рамо). Същата тенденция отчитаме и при оценката на функционалното състояние на болните от двата пола в тези групи.

Сравнителните анализи на полови различия при **BASDAI** и **ASDAS-CRP** са с достоверна статистическа значимост ( $p = 0.007$ , *resp.*  $p = 0.004$ ) в групата образно рамо. Въпреки числената разлика на **BASFI** в полза на мъжете пациенти в същата група болни не се установява статистически значимо по-висок индекс на оценка на функционалното състояние –  $p = 0.307$ .

**Таблица 28.** Сравнителни анализи по пол на индексите за оценка на болестната активност (BASDAI и ASDAS-CRP) и за функционална увреда (BASFI) при болните от nr-ax SpA – образно рамо (N = 98)

Група	N = 98	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
BASDAI мъже	50	<b>4.282</b>	.6973	.0976	p = 0.007
BASDAI жени	48	<b>3.917</b>	.5990	.0874	
BASFI мъже	50	<b>5.20</b>	1.435	.201	p = 0.307
BASFI жени	48	<b>4.93</b>	1.092	.159	
ASDAS – CRP мъже	50	<b>2.537</b>	1.0155	.1422	p = 0.004
ASDAS – CRP жени	48	<b>2.045</b>	.6017	.0878	

Анализите за двата пола, но в цялата група болни от nr-ax SpA, запазват тенденцията от тези при болните с MPT промени на СИС (образно рамо), като тук единствената статистическа достоверност е за разликата в оценката на нивото на болестната активност, чрез ASDAS-CRP ( $p = 0.05$ ).

**Таблица 29.** Сравнителни анализи по пол на индексите за оценка на болестната активност (BASDAI и ASDAS-CRP) и за функционална увреда (BASFI) при всички болни от nr-ax SpA (N = 160)

Група	N = 160	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
BASDAI мъже	74	<b>4.128</b>	.7665	.0891	p= 0.353
BASDAI жени	86	<b>4.022</b>	.6759	.0729	
BASFI мъже	74	<b>4.94</b>	1.396	.162	p = 0.376
BASFI жени	86	<b>4.76</b>	1.166	.126	

ASDAS – CRP мъже	74	2.395	.9245	.1075	p = 0.05
ASDAS – CRP жени	86	2.043	.5549	.0598	

**V324 Visual Analogue Scale (VAS) – оценка на болестната активност от пациента и лекаря – разпределение по пол вътрегрупово при nr-ax SpA и между отделните групи**

Оценката на нивото на общата болестна активност по VAS (докладвано от пациента) според пола в отделните подгрупи и групи запазва тенденцията за по-високи абсолютни средни стойности при мъжете, както при вече разгледаните индекси за болестна активност (BASDAI и ASDAS-CRP). *VAS според пациента* е с най-високи средни стойности, респ. най-висока болестна активност при болните от двата пола в образното рамо.

Сравнителните анализи на *VAS, докладвана от пациента*, не демонстрират разлики с достоверна степен на значимост в двата пола както в образното рамо ( $p = 0.78$ ), така и в клиничното рамо ( $p = 0.65$ ).

Всяка подгрупа болни от nr-ax SpA, както и общата група болни са с по-високо ниво на болестна активност според *VAS, докладван от пациента*, спрямо контролната група болни и в двата пола ( $p = 0.03$ ). Детайли от дескриптивната статистика за VAS според пациента, са представени на следващата таблица 30.

**Таблица 30.** Дескриптивен анализ на VAS – Оценка на пациента за общото ниво на болестна активност според пола в отделните групи

Група болни	VAS – обща оценка на пациента (мм)	Медиана (мм)	± SD	Min	Max
Образно рамо мъже жени	57.24	55	± 15.71	15	90
	53.28	52	± 10.17	25	77

Клинично рамо мъже жени	48.61	48	$\pm 9.57$	35	65
	45.59	42	$\pm 12.2$	22	80
nr-ax SpA общо мъже жени	54.55	52	$\pm 14.59$	15	90
	49.79	49.5	$\pm 11.72$	22	80
Контролна група мъже жени	23.47	25	$\pm 6.79$	10	37
	22.39	20	$\pm 9.7$	10	42

Средните стойности на *VAS според лекаря* са числено по-ниски от докладваните от пациента ( $p > 0.05$ ). Сходна тенденция за по-висок *VAS според лекаря* при мъжете установяваме и при съпоставяне на обобщените резултати в двата пола в отделните подгрупи на nr-ax SpA, както и за общата група пациенти с nr-ax SpA.

Липсва статистически достоверна разлика в общото ниво на болестна активност според *VAS – докладван от лекаря*, между мъже и жени в разглежданите групи ( $p > 0.05$ ).

Такава е налице при сравнение на *VAS, докладван от лекаря*, и контролната група както при мъже ( $p = 0.02$ ), така и при жените ( $p = 0.03$ ). Подробни данни от описателната статистика на анализирания показател за оценка на болестната активност според пола в отделните групи са представени на таблица 31.

**Таблица 31.** Дескриптивен анализ на *VAS – Оценка на лекаря* за общото ниво на болестна активност според пола в отделните групи

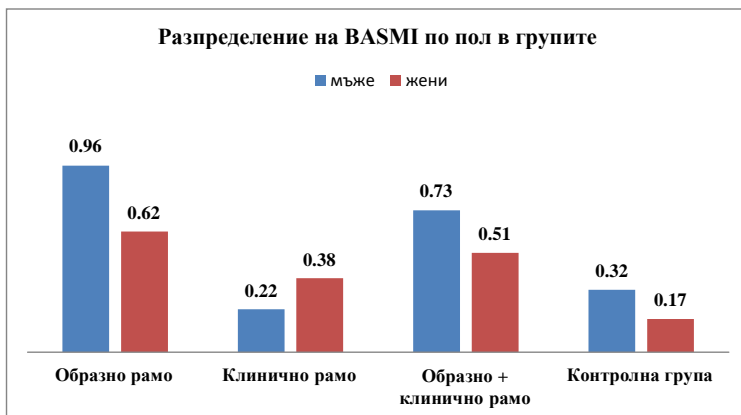
Група болни	VAS – обща оценка на лекаря (мм)	Медиана (мм)	$\pm SD$	Min	Max
Образно рамо мъже жени	50.24	50	13.84	18	84
	46.45	45	10.73	15	70
Клинично рамо мъже жени	42.78	45	12.42	20	72
	40.15	40	12.96	20	67

nr-ax SpA общо мъже жени	47.92	49	13.77	18	84
	43.59	45	12.15	15	70
Контролна група мъже жени	21.16	20	8.36	10	42
	18.22	18	5.91	8	30

### V33. Клинична оценка на нивото на гръбначна увреда при nr-ax SpA (вкл. вътрегрупово в образно и клинично рамо) и контролната група според пола

#### V33.1. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index –BASMI

Оценката на нивото на гръбначната подвижност чрез композитния индекс *BASMI* показва някои различия между двата пола. Въпреки рано поставената диагноза nr-ax SpA, при болните се установява известна степен на аксиални структурни промени, свързани с двигателен дефицит. *BASMI* е най-висок при мъжете с nr-ax SpA – образно рамо (средно 0.96). На фигура 22 са представени резултатите от *BASMI* при мъже и жени във всяка група. Тенденцията за по-високи средни стойност на този показател при мъже е нарушена единствено в подгрупата болни от nr-ax SpA – клинично рамо, където резултатите са  $0.22 \pm 0.15$  при мъже и  $0.38 \pm 0.6$  при жени. Мъжете с МРТ промени на СИС са със статистически достоверно по-голяма степен на аксиална увреда според *BASMI* в анализите в подгрупата болни от образното рамо –  $0.96 \pm 0.6$  vs  $0.62 \pm 0.3$  ( $p < 0.02$ ).



**Фигура 22.** Средни стойности на степента на гръбначна увреда чрез BASMI в двата пола при всички групи и подгрупи

### **V34. Оценка на промените в сакроилиачните стави (СИС) на магнитно-резонансна томография (МРТ) при мъже и жени (SPARCC)**

Мъжете и жените от образното рамо демонстрираха сходни стойности на SPARCC –съответно  $23.31 \pm 14.62$  и  $21.4 \pm 15.86$  ( $p = 0.546$ ). Въпреки че в клиничното рамо при болните отсъстват МРТ промени на СИС, дискретни такива бяха отчетени при единични болни, което позволи да регистрираме SPARCC  $0.26 \pm 0.915$  при мъжете и  $0.08 \pm 0$  при жените с  $p < 0.05$ . Статистически достоверна е и разликата в SPARCC между двата пола в общата група на болни от нерентгенграфски аксиален спондилоартрит ( $p < 0.05$ ).

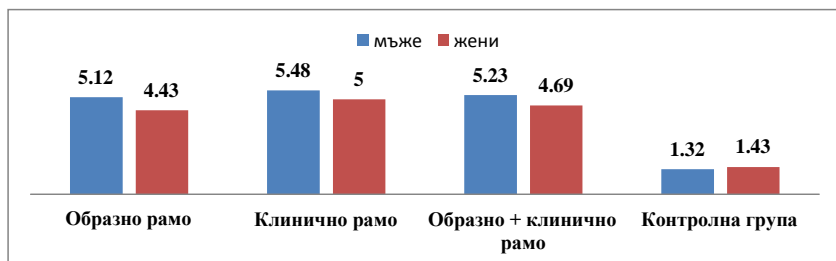
**Таблица 32.** Deskriptивен анализ на МРТ промените в СИС, представени чрез SPARCC при nr-ax SpA в образно и клинично рамо, общо nr-ax SpA и контролната група в двата пола

Група болни	SPARCC	Медиана	$\pm$ SD	Min	Max	p
Образно рамо мъже жени	23.31	19	14.62	4	60	p = 0.546
	21.4	18	15.86	2	63	

Клинично рамо мъже жени	0.26	0	0.915	0	4	p < 0.05
	0.08	0	0.48	0	3	
nr-ax SpA общо мъже жени	16.15	11	16.19	0	60	p < 0.05
	11.73	4	15.84	0	63	
Контролна група мъже жени	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA	

**V35. Оценка на качеството на живот чрез болест – специфичния въпросник Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) при nr-ax SpA (вкл. подгрупово в образно и клинично рамо) и контролната група според пола**

Качеството на живот и при двата пола болни от nr-ax SpA е влошено. Средните стойности на ASQoL при мъже и жени с nr-ax SpA – **образно рамо** са  $5.23 \pm 3.02$  и  $4.43 \pm 2.13$  ( $p = 0.78$ ). Въпреки по-високите средни стойности на скората, оценяващ качеството на живот при мъжете с nr-ax SpA – **клинично рамо**, липсва статистически достоверна разлика спрямо жените от същата подгрупа –  $5.48 \pm 3.15$  vs  $5.0 \pm 2.95$  ( $p = 0.68$ ). Установихме влошаване в качеството на живот при сравнение на ASQoL при nr-ax SpA и контролната група и за двата пола –  $p < 0.05$ .



**Фигура 23.** Средна промяна в качеството на живот на участниците, измерено чрез ASQoL в отделните групи според пола



В общата група болни от **nr-ax SpA** липсва статистически значима разлика в промяната на качеството на живот според резултатите от скората ASQoL при мъже и жени –  $5.23 \pm 3.450$  vs  $4.69 \pm 2.92$  ( $p = 0.283$ ) (таблица 33).

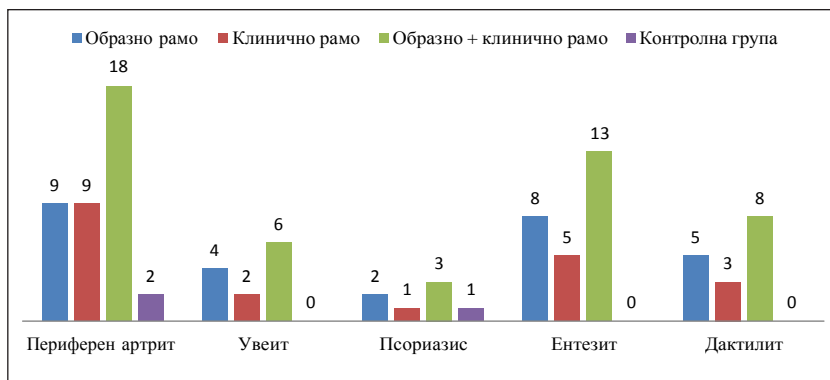
**Таблица 33.** Детайли от анализа на промяната в качеството на живот, измерено чрез ASQoL при мъже и жени с **nr-ax SpA** (N = 160)

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
ASQoL мъже	74	<b>5.23</b>	3.450	.401	<b>p= 0.283</b>
ASQoL жени	86	<b>4.69</b>	2.928	.316	

#### **VA Оценка на разпространението на извънаксиални манифестации при болните от nr-ax SpA, вкл. подгрупово и по пол**

##### **VA1. Разпространение на извънаксиалните прояви на nr-ax SpA сред мъжете в отделните групи**

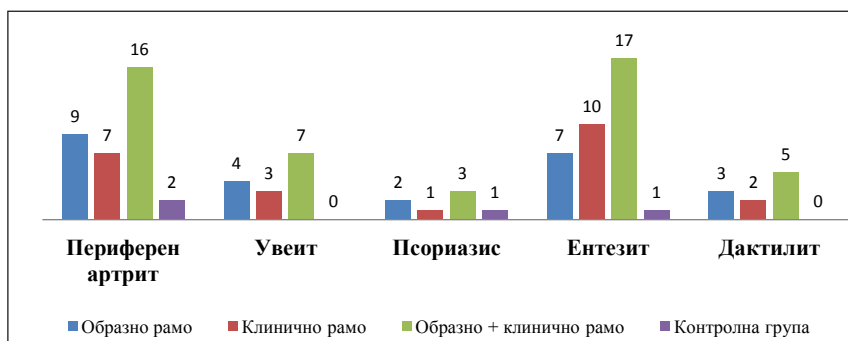
Относителният дял на мъжете от **образното рамо** с периферна ставна симптоматика е 18% (n = 9/50), а процентът на дактилит – 10% (n = 5/50). При 8% (n = 4/50) се регистрира остър преден увеит, в 16% (n = 8/50) – ентезит, и едва при 4% (n = 2/50) от мъжете в подгрупата – кожна форма на псориазис. В **клиничното рамо** на **nr-ax SpA** мъжете с периферен артрит са 39%, с дактилит 13%, а с ентезит, увеит и псориазис – съответно 21.7%, 8.6% и 4.3%. Общо при мъжете с **nr-ax SpA** най-високият относителен дял на извънаксиални манифестации е 24.6% с периферен артрит и 17.8% с ентезит. Разпределението по брой болни в различните групи е представено на фигура 24.



**Фигура 24.** Честота на разпространение (брой мъже) на извънаксиалните симптоми при мъжете в разглежданите групи и контролната група

#### V42. Разпространение на извънаксиални прояви на пг-ах SpA сред жените в отделните групи

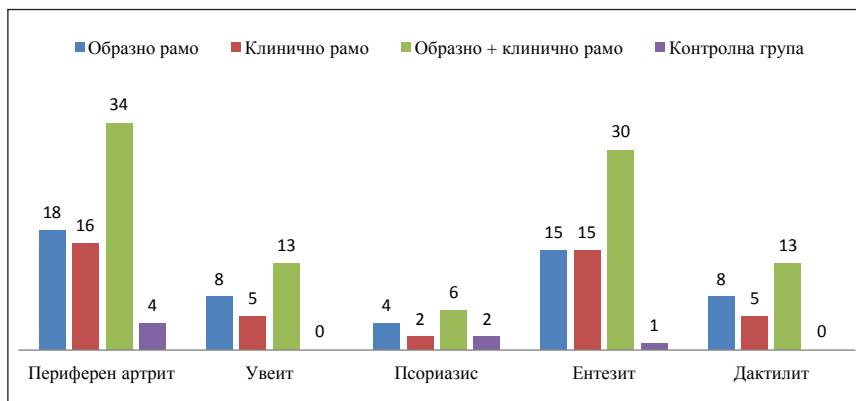
Най-честата извънаксиална манифестация при жените с пг-ах SpA е **ентезитът** (19.5%), в 18.3% се регистрира **периферен артрит**, в 6.8% – **остър преден увент**, в 9.2% – **дактилит** и в 3.4% – **кожен плакетен псориазис**. Разпределението на извънгръбначните симптоми в отделните подгрупи при жените е представено на фигура 25.



**Фигура 25.** Честота на екстрааксиалните симптоми (ЕАС) при жените с пг-ах SpA и контролната група (брой болни, N)

### V43. Общо разпределение на извънаксиални прояви сред изследваната популация болни и контролната група

Най-честата извънгръбначна проява при болните от *nr-ax SpA* е **периферният артрит** – в 21.5%. Неговата честота е приблизително сходна общо за двата пола в изследваните в образното и клинично рамо болни. Относителният дял на болните с дактилит в групата на *nr-ax SpA* е 8.1%, а с **ентезит** регистрирахме – 18.7%. При включените в **контролната група болни** регистрирахме периферен артрит (9.5%), кожен псориазис (4.7%) и ентезит (2.3%), фигура 26:

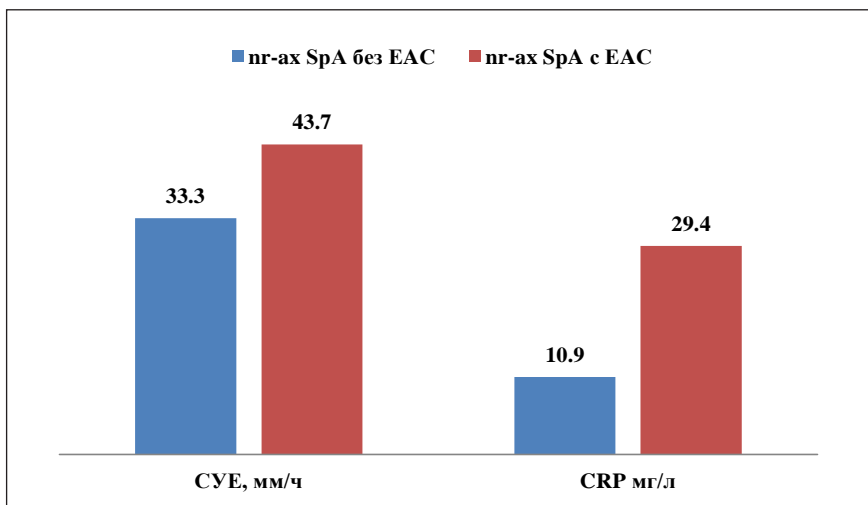


**Фигура 26.** Честота на разпространение на ЕАС общо за двата пола в отделните групи и подгрупи участници в научното изследване

### V44. Сравнителни анализи на болните от *nr-ax SpA* със и без екстрааксиални манифестации

В следващите анализи ще направим сравнение на изследваните лабораторни показатели и клинични индекси за болестна активност в две групи болни – болни от *nr-ax SpA* с изолирано гръбначно заболяване и болни от *nr-ax SpA* с екстрааксиални симптоми (ЕАС). Като ЕАС ще бъдат включени само двете най-често срещани прояви в изследваната кохорта – периферен артрит и ентезит. Средните стойности на СУЕ при болните с изолирана гръбначна болест е 33.3 мм/ч

$\pm 9.87$  спрямо  $43.7 \text{ мм/ч} \pm 7.45$  при болните с *nr-ax SpA* с периферен артрит или ентезит. За другия острофазов протеин тези стойности са съответно  $10.9 \pm 4.6$  и  $29.4 \pm 10.3$  (фигура 27). От болните с *nr-ax SpA* без ЕАС 37% са с нормални стойности на СУЕ, а 12.6% – с нормални стойности на CRP. В групата болни от *nr-ax SpA* с ЕАС острофазовите показатели са нормални съответно в 12.3% и 6.5% за СУЕ и CRP. От представените данни се установява по-висока лабораторна активност на заболяването тогава, когато са налице данни за периферен артрит или ентезит при болните от *nr-ax SpA*.



**Фигура 27.** Средни стойности на острофазовите реактанти при болните от *nr-ax SpA* със и без екстрааксиални симптоми

Данни от сравнителните анализи на BASDAI, BASFI, ASDAS- CRP и ASQoL при болните от *nr-ax SpA* със или без периферен артрит/ентезит са представени на таблица 33. Средните стойности на скоровете за болестна активност BASDAI и BASFI в двете групи са сходни и няма статистически значима разлика. Средните стойности на ASDAS-CRP са по-високи в групата на болните от *nr-ax SpA* със съпътстващ периферен артрит или ентезит ( $p < 0.003$ ). Качеството на живот и на

двете подгрупи пациенти е влошено и с близки средни стойности на ASQoL 5.44 (с EAC) и 5.01 (без EAC),  $p = 0.315$ .

**Таблица 34.** Данни от сравнителните анализи на нивото на болестната активност (чрез BASDAI и ASDAS-CRP), физическа увреда (BASFI) и нивото на качеството на живот (ASQoL) при болните от nr-ax SpA със или без EAC

Група	N = 160	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
BASDAI + EAC	64	<b>4.48</b>	.7041	.0841	p = 0.218
BASDAI -EAC	96	<b>4.01</b>	.6438	.0698	
BASFI + EAC	64	<b>5.13</b>	1.396	.144	p = 0.402
BASFI-EAC	96	<b>4.56</b>	1.026	.112	
ASDAS – CRP + EAC	64	<b>3.351</b>	.9832	.1154	p < <b>0.003</b>
ASDAS – CRP -EAC	96	<b>2.154</b>	.4872	.0613	
ASQoL + EAC	64	<b>5.44</b>	3.599	.429	p = 0.315
ASQoL -EAC	96	<b>5.01</b>	3.128	.322	

***Корелационна зависимост на острофазовите показатели за клиничните индекси за болестна активност при болните от nr-ax SpA със и без EAC***

***1. nr-ax SpA с периферен артрит/ентезит***

Установихме слаба корелационна зависимост между СУЕ и CRP и BASDAI, съответно  $r = 0.2$  и  $r = 0.27$ ,  $p < 0.05$ . Умерена към значителна е корелационната зависимост между CRP и ASDAS–CRP,  $r = 0.46$ ,  $p = 0.00$ . Останалите показатели са отразени в таблица 35.

**Таблица 35.** Корелационна матрица на зависимост между ОФП и индексите за оценка на болестната активност при nr-ax SpA + EAC

		<b>CYE</b>	<b>CRP</b>
BASDAI	Коефициент на корелация	.206**	.275**
	Sig.(2-tailed)	.002	.001
	N	64	64
ASDAS_CRP	Коефициент на корелация	.395*	.462**
	Sig.(2-tailed)	.002	.000
	N	64	64
VAS пациент	Коефициент на корелация	.267*	.288*
	Sig.(2-tailed)	.032	.028
	N	64	64
VAS лекар	Коефициент на корелация	.260**	.289*
	Sig.(2-tailed)	.005	.012
	N	64	64

\*\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.01. \* .Статистически значима корелация при ниво от 0.05.

## ***2. nr-ax SpA без периферен артрит/ентезит***

С изключение на CYE и BASDAI, които не демонстрираха корелационна зависимост при анализа, всички останали параметри са със статистически значима положителна корелационна връзка помежду си.

**Таблица 36.** Корелационна матрица на зависимост между ОФП и индексите за оценка на болестната активност при nr-ax SpA без EAC

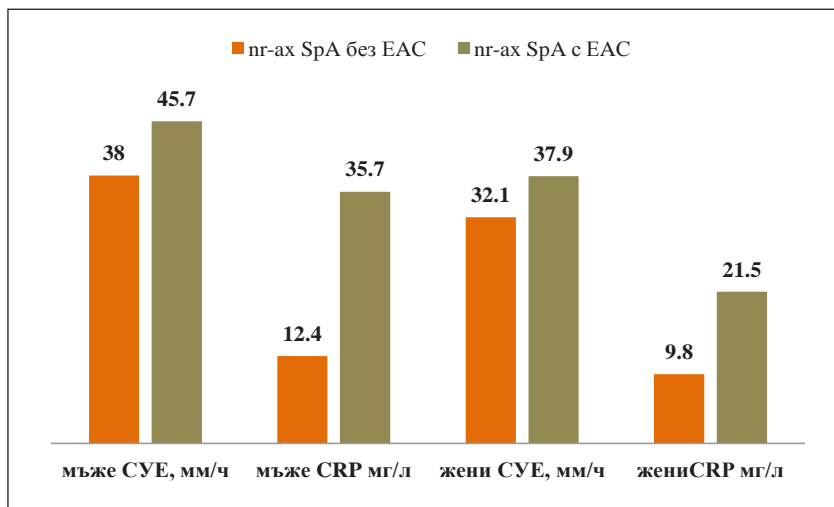
		<b>CUE</b>	<b>CRP</b>
BASDAI	Коефициент на корелация		.315*
	Sig.( 2-tailed)	n.s.	.035
	N	96	96
ASDAS_CRP	Коефициент на корелация	.314*	.558**
	Sig.( 2-tailed)	.042	.001
	N	96	96
VAS пациент	Коефициент на корелация	.202*	.264*
	Sig.( 2-tailed)	.003	.018
	N	96	96
VAS лекар	Коефициент на корелация	.212*	.278*
	Sig.( 2-tailed)	.002	.002
	N	96	96

\*\* .Статистически значима корелация при ниво от 0.01. \* .Статистически значима корелация при ниво от 0.05. n.s. – няма статистическа значимост

#### **V45. Сравнителни анализи на болните от nr-ax SpA със и без екстрааксиални манифестации по пол**

И в двата пола независимо от липсата и наличието на екстрааксиални симптоми се наблюдават по-високи стойности на CRP. Мъжете с изолирано гръбначно засягане имат средни стойности на CRP  $12.4 \pm 5.4$  спрямо  $35.7 \pm 11.2$  при болните с периферен артрит или ентезит ( $p < 0.05$ ). Статистически значима е и разликата между средните стойности на CRP при жените със и без периферна симптоматика. Скоростта на утаяване на еритроцитите (CUE) и в двата пола има тенденцията да е с по-високи средни стойности при групата болни с периферен артрит или ентезит, но разликата не е статистически значима

( $p > 0.05$ ). Графична визуализация на средните стойности на острофазовите реактанти според пола в двете групи болни е представена на следващата фигура 28.



**Фигура 28.** Средни стойности на ОФП при мъжете и жените с nr-ax SpA със или без EAC

### **VI.5. Разпределение на болните в отделните групи според провежданото лечение**

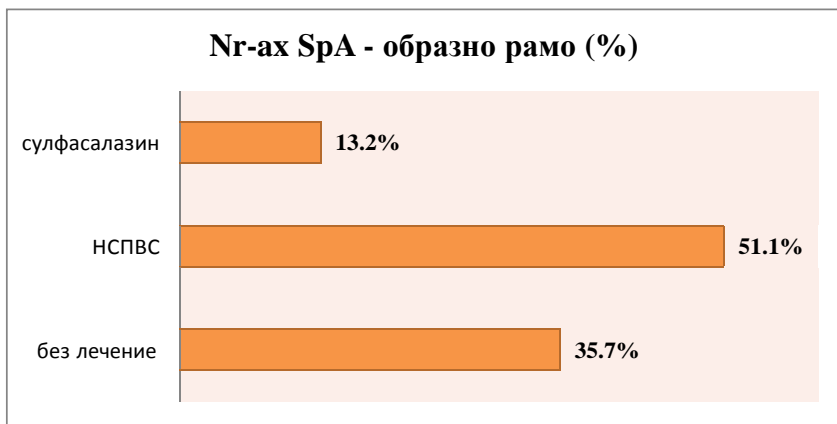
Нерентгенографският аксиален спондилоартрит се характеризира с кратка давност на симптомите и паралелно с това ограничен достъп до възможности за стартиране на болесто-променящо антиревматично средство. В настоящото изследване не бяха включени болни, които получават антицитоклинови медикаменти (TNF алфа или IL-17a антагонисти). В момента на визитата всички болни в отделните групи бяха категоризирани в три направления според провежданото в момента лечение – болни, не провеждащи лечение, такива, които приемат НСПВС, и болни на сулфасалазин.

Следващите три фигури представят относителния дял на болните в

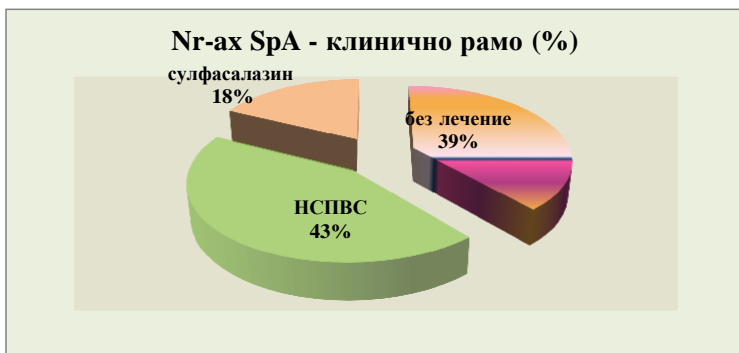


трите категории. Малко над 50% от болните от образното рамо на nr-ax SpA към датата на посещението си приемат медикамент от групата на НСПВС. Относителният дял на болните от клинично рамо на nr-ax SpA на лечение с НСПВС е 43%. Сходни са процентите болни, които не са и не провеждат никакво лечение в двете подгрупи – 35.7% при образно рамо и 39% при клинично рамо на nr-ax SpA.

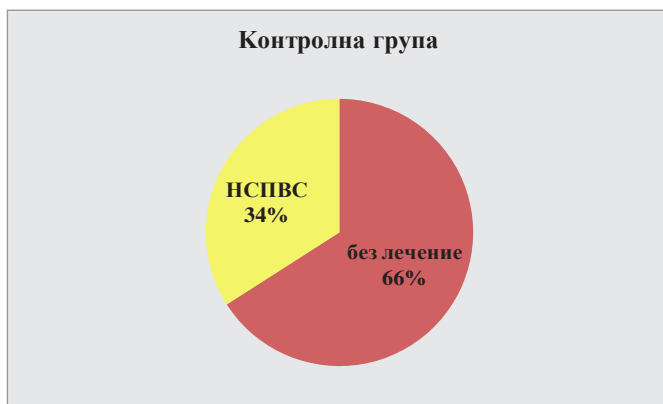
Предвид препоръките за инициране на сулфасалазин при болни с периферен синовит, не е изненадващ по-високият относителен дял на болните от клиничното рамо, които са докладвали прием на този медикамент – 18%, спрямо 13,2% при болните от образното рамо. Сходни са относителните дялове на болните, които въпреки симптомите на заболяването бяха без лечение (35,7% при образно и 39% при клинично рамо).



**Фигура 29.** Относителен дял на болните от образно рамо на nr-ax SpA в трите категории според провежданото лечение



**Фигура 30.** Процентно разпределение според провежданото лечение в групата болни от клиничното рамо

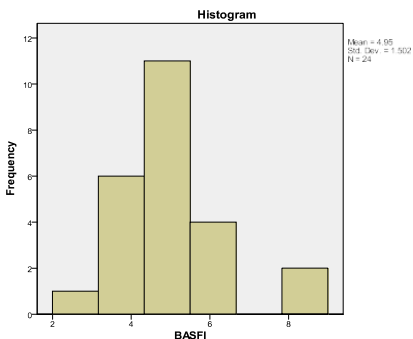
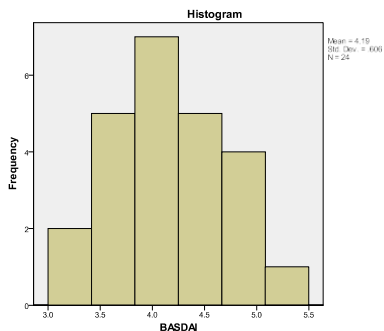


**Фигура 31.** Разпределение по относителен дял на болните според провежданото лечение в контролната група

В групата болни от контролната група 66% бяха без докладвани данни за провеждано лечение и само при 34% беше отчетен прием на НСПВС. В тази група нямаше болни на лечение със сулфасалазин.

Анализирахме влиянието на двете основни групи медикаменти, използвани при болните от nr-ax SpA и някои клинични индекси за

оценка на болестната активност (BASDAI, BASFI и ASDAS-CRP). Проведохме анализа при разпределение на извадката с обем 24 (общо 24 болни приемат сулфасалазин), като само при **BASDAI** и **BASFI** разпределенията могат да се апроксимират с нормалното и да се използват данните за проверка на статистически хипотези.



Получените резултати от анализа са обобщени в следващата таблица 37 и показват, че в двете групи болни, приемачи НСПВС и сулфасалазин, са със сходни нива на болестна активност и степен на функционална увреда, изчислени съответно чрез BASDAI и BASFI.

**Таблица 37.** Данни от сравнителните анализи за установяване на влиянието на провежданото лечение върху индекса за оценка на болестната активност (BASDAI) и скората за функционална оценка (BASFI)

Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	Стандартна грешка	p
BASDAI NSAIDs	77	<b>4.088</b>	.7798	.0889	<b>p = 0.553</b>
BASDAI Sulfazalazine	24	<b>4.192</b>	.6057	.1236	
BASFI NSAIDs	77	<b>4.83</b>	1.311	.149	<b>p = 0.699</b>
BASFI Sulfazalazine	24	<b>4.95</b>	1.502	.307	

## VI. ОБСЪЖДАНЕ

Въпреки промяната на посоката на диагностичното мислене през последните години от класическия анкилозиращ спондилит към ранната му форма, все още са не малко случаите на поставяне на късна диагноза. В контекста на наличните възможности за терапевтично модулиране на симптомите на болестта и забавяне на прогресията ѝ се оправдават широкото диагностично мислене и усилията, положени за ранното разпознаване на спондилоартрит – още в неговата нерентгенографска фаза. Добрата информираност за заболяването, изследването на пациентите в таргетната група и навременното им насочване към ревматолог са в основата на диагностичния успех в ранна фаза на заболяването (*Rudwaleit et al., 2012*). Инициране на лечение с различните нефармакологични и фармакологични групи средства играе важна роля в подобрието на болестната активност, физическа функция и качеството на живот на болните, които почти винаги са във възрастта между 18 и 45 г.

Това беше и основната причина, поради която в настоящия научен труд бяха разгледани основните аспекти на нерентгенографския аксиален спондилоартрит – неговите лабораторна и клинична болестна активност, функция, степен на гръбначна увреда, МРТ промени на СИС и качество на живот.

Редица научни изследвания в литературата показват сходни общи нива на болестната активност между пг-ах SpA и анкилозиращ спондилит, което показва, че ранната фаза не е „по-щадяща“. И въпреки че затрудненията в изпълнението на ежедневните активности при пг-ах SpA е до голяма степен свързано с възпалителните аспекти на заболяването (а не с трайни структурни промени), тяхното качество на живот е ниско.

От изключително значение за диагностицирането на нерентгенографската фаза на заболяването е давността на ставната симптоматика. В отделни публикации на Poddubnyu D et al. се анализира давността на възпалителната гръбначна болка и вече наличните структурни из-

менения при SpA. (Poddubnyu D et al., 2011, Poddubnyu D et al., 2018). Идентично по давност на възпалителната гръбначна болка (IBP) с нашето изследване е проучването DESIR, проведено при 475 болни във Франция. От всички изследвани пациенти, селектирани по наличие на IBP за период от 3 месеца, но по-малко от 3 години, 62% са били диагностицирани с nr-ax SpA, а 38% – с анкилозиращ спондилит (*Rudwaleit et al., 2009*). Именно поради насоченото диагностично мислене в посока nr-ax SpA приехме горна граница на продължителността на заболяването 3 години. Проучването SPACE подобрява този резултат, като включва 60 болни с давност на хроничната гръбначна болка до 2 години и установява 80% болни от nr-ax SpA (*van der Berg et al., 2012*). Влиянието на продължителността на симптомите върху появата на структурни изменения може да бъде установено на базата на научни проекти, които включват болни с IBP с по-голяма давност. С най-голям брой включени болни са международното изследване RADAR (397 болни) и MASTER в Германия (224 болни). И в двете проучвания са включени болни с хронична гръбначна болка и признаци за спондилоартрит с давност повече от 7 години, като относителният дял на болните от nr-ax SpA е 23% при RADAR и 38% при MASTER. Останалите участници (77% и 62%) изпълняват модифицираните Нюйоркски критерии за AC (*Poddubnyu et al. 2011, Sieper et al., 2012*). В две проучвания на биологични медикаменти с блокиране на TNF алфа се регистрира същата тенденция. В първото от тях са включени болни с давност на аксиалната болка и скованост под 3 години и се установява, че при 88% от тях заболяването е в предрентгенологичен стадий (*Barkham et al., 2009*). Във второто проучване давността на симптомите е под 5 години, но вече относителният дял на болните от nr-ax SpA е 49% (*Song et al., 2011*).

Тези данни от медицинската литература, съотнесени към нашите резултати, ни дават основание да смятаме, че сме установили тази давност на симптомите, при която е възможно поставяне на диагноза nr-ax SpA с най-голяма вероятност. Средната давност на симптомите в нашето изследване за общата група болни от nr-ax SpA е 7.4 месеца или  $0.764 \pm 0.27$  години за образното рамо и  $0.487 \pm 0.23$  за клинично-

то рамо. Въпреки по-високата средна продължителност на болката в гърба при болните в контролната група  $1.17 \pm 0.33$  години, тя е доста под 3 години, което считаме за праг, над който шансът за вече налични структурни изменения е по-голям.

Появяването на термина нерентгенографска фаза на спондилита до голяма степен промени класическото схващане за половото разпределение при заболяването. В продължение на десетилетия се приемаше, че от анкилозиращ спондилит страдат предимно мъжете. В публикации от миналото съотношението мъже: жени при анкилозиращ спондилит е било определяно като 10:1 (*West et al., 1949, Moll et al., 1974*). Преди около 40 г. в изследване от Швейцария е установено съотношение мъже-жени при пациенти с AC/ax SpA 2.57 към 1, а през 2016 това съотношение е коригирано на 1.03 към 1 (*Baumberger et al., 2017*). В редица научни изследвания се докладва приблизително еднакво полово съотношение при болните от nr-ax SpA (*Rudwaleit et al., 2009, van der Berg et al., 2012, Sieper et al., 2013*). В настоящия научен труд установихме съотношение при болните от nr-ax SpA между мъжете и жените – 1:1.19. В образното рамо това съотношение е 1.04:1, а в клиничното рамо превес имаше женският пол – 1:1.6.

През последните 12 години HLA B27 антигенното носителство беше препоръчано от групата на ASAS като един от главните критерии при класифицирането на болните със спондилоартрит (*Kitz et al., 2012, Kiltz et al. 2012*). Неговото наличие в комбинация с две или повече характеристики на заболяването позволява да се приеме диагноза SpA, като на тази база стана възможно и обособяването на клиничното рамо за заболяването (класификационни критерии на ASAS за аксиален спондилоартрит – приложение № 10). Наблюдава се и тенденция за по-нисък процент HLA B27 антигенно носителство при nr-ax SpA спрямо AC. Това установихме и в нашите резултати в отделните подгрупи на nr-ax SpA. В изследване на Weisman MH честотата на разпространение на HLA B27 след пациентите с nr-ax SpA е била 86.4%, при AC – 89.1% (*Weisman et al., 2013*). В друго изследване на Braun A. тази честота е дори по-ниска – съответно 74.8% за nr-ax SpA и 81.5% за AC (*Braun et al., 2011*). В изследваната от нас популация

болни HLA B27 антигенно носителство имаха 90.3% от цялата група болни от nr-ax SpA (80.6% при nr-ax SpA – образно рамо).

## **Оценка на болестната активност при nr-ax SpA**

Нивото на болестна активност при болните от nr-ax SpA е обект на повишено внимание от страна на водещи световни специалисти в областта на спондилоартрит, а също и на фармацевтичните компании, чиито медикаменти оказват влияние върху нея. Доказателствата за сходните нива на активност на заболяването в ранната предрентгенологична и по-късната рентгенографска фаза на SpA насочиха обектива към детайлното проучване и определяне на възможностите за ранно терапевтично инициране и въздействие. При nr-ax SpA се наблюдават по-ниски стойности на лабораторните маркери за възпаление в случаите на дискретни или липсващи възпалителни промени на МРТ в СИС и гръбначния стълб. Въпреки тези особености, при двете фази на SpA се отчитат сходни параметри по отношение на болестна активност, физическа функция и нарушение в качеството на живот (*Boonen et al., 2015*).

## **Лабораторни биомаркери за възпаление**

В редица проучвания е установено, че серумните нива на CRP и стойностите на СУЕ не винаги са високи при nr-ax SpA. Това е добре известен факт при болните от АС, където приблизително 40% са с нормални стойности на острофазовите реактанти. Възможността да се регистрира CRP в референтни стойности е малко смущаващ, като се има предвид, че високата му стойност е една от характеристиките за спондилоартрит в класификационните критерии на експертите от ASAS от 2010. При изследването им в рутинната клинична практика би трябвало да остане задължително в случаите на болен с възпалителен тип болка в гръбначния стълб, когато има съмнение за SpA. В случаите на спондилоартрит с периферна ставна симптоматика стойностите на тези биомаркери почти винаги са високи (*Turina et al., 2017*). В настоящото научно изследване групата болни от nr-ax

SpA бяха със средни стойности на СУЕ  $37.35 \pm 14.6$  мм/ч и CRP  $10.93 \pm 6.2$ . В образното рамо 10.2% са с нормални стойности на СУЕ и 31.63% с CRP под 5 мг/л. В клиничното рамо, относителният дял на нормални острофазови показатели е по-голям – съответно 27.4% за СУЕ и 45.1% за CRP. Тези стойности като тенденция в голяма степен кореспондират с докладваните в медицинската литература данни от други автори. Важно е да се отбележи фактът, че биомаркерите за възпаление са по-високи при болните, които имат MPT данни за костно-мозъчен едем.

### **Клинични индекси за болестна активност**

В настоящото научно изследване използвахме утвърдените не само в ежедневната практика, но и в големите клинични изпитвания скорове за активност. Всички те са валидизирани при спондилоартрит. С изключение на ASDAS скорa, останалите включени показатели, които използвахме, са изцяло субективни и се базират единствено на информация, подадена от пациента.

Най-широко приложение намира Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (BASDAI). Въпреки че съществуват дебати по отношение на определяне на стойността, над която се приема висока болестна активност, е прието тя да е 4.  $BASDAI \geq 4$  в комбинация с експертното мнение на лекуващия лекар е и често достатъчно за преценка на терапевтичния план на пациента. Състои се от 6 въпроса, четири от които имат отношение към болката и умора в отделните ставни области, докато за останалите два въпроса болните дават информация за наличието и продължителността на сутрешната скованост (*Landewe et al., 2015*). Другият по-нов показател за болестна активност ASDAS-CRP включва освен субективни данни на пациента относно болка, скованост, периферна ставна болка, обща оценка за заболяването, също и стойността на CRP. Това прави ASDAS-CRP по-предпочитан от специалистите индекс за оценка на болестната активност. В повечето случаи при вземане на решение по отношение промяна в терапевтичния план се имат предвид стойностите на



ASDAS, а не на BASDAI. В проучвания на Marona J. и съавтори от 2020 г. се фаворизира ASDAS при включване на биологична терапия и се приема ASDAS > 2.1 за критерий за това (Marona et al., 2015). Резултатите при нашите пациенти по отношение на BASDAI показват, че средните му стойности при nr-ax SpA надвишават прага от 4. Установихме още и по-висок BASDAI при болните с костно-мозъчен едем на СИС. Не регистрирахме статистически значима разлика между BASDAI в двете подгрупи, а в цялата група болни от nr-ax SpA, този показател средно индикира висока степен на болестна активност.

В проучване на Spoorenberg A. и сътр. се обръща внимание на все по-малко използваните в практиката измервания на базата на един компонент (VAS) (Spoorenberg et al., 2005). В нашето изследване използвахме визуално-аналогова скала (0–10см) според пациента и лекаря. Като висока се оценява болестната активност при VAS > 6 см, неактивно заболяване под 4. Установено е, че при подобна оценка на общата болестна активност оценката на пациента е по-висока от тази на лекувания го лекар. Съществуват редица фактори за това, като например фокусиране върху степента на усещане на болка, скованост, увреждане на физическата функция (от страна на пациента) и акцентирание върху някои обективни данни за болестна активност – CRP, СУЕ, образни изследвания (от страна на лекаря). Независимо от анализиранияте разлики, двата индекса за болестна активност (VAS според пациента и VAS според лекаря) имат висока степен на положителна корелационна зависимост, както показахме в нашите резултати, и би трябвало да се допълват при извършване на анализи.

## **Функционална оценка на болните от nr-ax SpA**

Функционалната оценка е от изключително значение при общото оценяване на болестната активност и се намира в междинно положение между клинично дефинираната болестна активност и степента на изява на структурни изменения. В нашето проучване използвахме Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, създаден за оценка на функционалното състояние при болни от анкилозиращ спондилит преди

повече от 20 г. BASFI е съставен от 10 въпроса, всеки от които е по метода на еднокомпонентен анализ (0–10 см). Този въпросник е адресиран към пациентите със SpA, като възникват въпроси около резултатите на BASFI, при приложение при здравото население. Свързаните с възрастта обичайни структурни изменения биха могли да имат отражение върху резултатата от BASFI (*Wariaghli et al., 2012*). Това се проектира в нашите резултати по отношение на BASFI при контролната група – всички 42 болни с невъзпалителен тип гръбначна болка са се определили с BASFI < 4. В обширното проучване GESPIC при 210 болни от ранен ах SpA се демонстрира връзката между болестната активност и функционалния статус на пациента, както и MPT установено възпаление и промените във функционалния статус (*Machado et al., 2010, Poddubnyu et al., 2018*). В същото това проучване стойностите на BASFI между AC и ранен ах SpA са сходни. Най-високите стойности на отговори при изследваните от нас пациенти бяха на следните твърдения: „Да обуете чорапите или чорапогащите си без помощ или помощно средство (т.е. обувалка за чорапи)” и „Да се наведете от кръста напред, за да вземете от пода химикал без помощно средство“.

- **Оценка на аксиалната подвижност**

След описването на композитния индекс BASMI от Jenkinson T. той се налага като сравнително кратък за изпълнение и надежден метод за оценка на степента на гръбначна увреда (*Jenkinson et al., 1994*). BASMI е базиран на 5 стандартни клинични измервания, които най-точно отразяват аксиалния статус: шийна ротация, разстоянието „трагус-стена“, латерална флексия, модифициран тест на Schober и интермалеоларно разстояние. В проучване на Hebeisen M. и сътр. авторите доказват статистически значима разлика между степента на гръбначна увреда между болни от nr-ax SpA и r-ax SpA (1.3 vs 2.5,  $p < 0.001$ ) (*Hebeisen et al., 2020*). Тези данни се потвърждават и от наш анализ от 2019 г. отново при сравнителен анализ на двете групи болни (*Ivanova et al., 2018*). Резултатите, които получихме при болните от nr-ax SpA, потвърждават данните за ниска степен на гръбначна увреда в ранната фаза на заболяването. Средната стойност на BASMI за

цялата група е по-малка от 1, като е по-висока в групата от образното рамо. Това още веднъж доказва твърдението, че болните с изменения на образно изследване (включително и от магнитно-резонансната томография) са с по-изразени двигателни ограничения.

- **Качество на живот при nr-ax SpA**

Спондилоартритът оказва влияние върху всички аспекти на качеството на живот, вкл. избор на кариерно развитие и спорт (*Rosenbaum et al., 2019*). В най-голяма степен продължителната болестна активност въздейства върху ежедневните дейности на пациентите. Още повече, наличието на извънаксиални и извънставни прояви (псориазис, възпалително чревно заболяване и др.), както свързани с провежданата терапия нежелани събития и поява на коморбидитет допринасят негативно върху нивото на качеството на живот (*Kang et al., 2010, Shen et al., 2016*). Стратегиите и препоръките за лечение на SpA имат задачата да намалят нивата на болестна активност и да забавят рентгенографската прогресия при пациентите, но и до голяма степен да подобрят качеството на живот на пациентите във всичките му измерения (*van der Heijde et al., 2017*). Използваният въпросник за оценка на качеството на живот ASQoL в настоящия научен труд е насочен към пациентите със спондилоартрит и може да бъде използван във всяка негова фаза. Едно от основанията за това е, че ASQoL не се влияе от това дали болните са в предрентгенологичен стадий, или имат регистрирани структурни изменения. В изследване на Doward L. ASQoL е показал силна позитивна корелационна зависимост от различните аспекти на други използвани скали за оценка на качеството на живот, като NHP (Nottingham Health Profile), BASFI, LDQ (Leeds Disability Questionnaire и DFI (Dougados Funcional Index) (*Rosenbaum et al., 2019*). Приложението на биологични средства при болните от nr-ax SpA не е асоциирано с влошаване на качеството на живот (*Rohde et al., 2020*). Това още веднъж разкрива необходимостта от ранна диагностика и възможност за навременно започване на специфично лечение. Най-честите положителни отговори в нашето изследване в групата на nr-ax SpA бяха „Невъзможно ми е да спя“ и „Уморен съм през цялото

време“ и при двата пола. При жените чести положителни отговори срещнахме при „Притеснявам се, че разочаровам хората“ и „Болката е винаги там“. Това подсказва и известно доминиране на психо-емоционалния аспект като участие при формирането на качеството на живот при жените, болни от nr-ax SpA.

- **МРТ промени на СИС**

Класическото схващане за липсата на анкилозиращ спондилит без рентгенографски данни за сакроилиит остава валидно и в наши дни. Внедряването в практиката на ASAS класификационните критерии за спондилоартрит до голяма степен разшири спектъра на заболяването. Ключови моменти при тези критерии са включването на МРТ промените, съвместими със SpA, възможността за включване на всички характеристики на SpA, както и позиционирането на HLA B27 антигенното носителство сред главните критерии. Всички те „изместиха“ класическия рентгенографски сакроилиит на по-заден план и проправиха път на адекватната ранна диагностика. Нещо повече, само на базата на HLA B27 антигенно носителство и повече от две SpA характеристики стана възможно да се приеме диагнозата nr-ax SpA – клинично рамо.

Сакроилиачните стави обаче остават фокус на внимание, дори при образна методика с възможност за добра разделителна способност, като МРТ. МРТ има и водещото предимство да удостоверява наличието на акутни възпалителни лезии – синовит, капсулит, ентезит и костно-мозъчен едем, което е още едно предимство пред конвенционалната рентгенография и компютърната томография. В теоретичен аспект, МРТ акутните промени могат да бъдат проследявани в динамика, с оглед оценка на терапевтичния успех, макар това да не е практика от ежедневието. Като недостатъци на изследването, освен високата цена и липсата на достъп до изследване в някои региони, е още и необходимостта от МРТ изследване на няколко зони. В големите многоцентрови проучвания съмнението за спондилоартрит налага извършване на МРТ по протокол, който включва гръбначния стълб и СИС. След внимателно анализиране на различните скорингови системи за оцен-

ка на промените на МРТ в различни научни изследвания най-голямо приложение намира SPARCC скорът. Според работната група на ASAS/OMERACT MRI при SpA и в изследване на Truong SL и сътр. от 2021 г. SPARCC е сравнително лесен и бърз за извличане метод, с възможност за възпроизвеждане (*Truong et al., 2021*). В изследване на Rusman T. и сътр. от 2019 г. се осъществява проследяване на болни от пг-ах SpA и висока степен на активност за период от 6 месеца. Те доказват, че възпалителната гръбначна болка с висока степен на активност е предпоставка за наличие на костно-мозъчен едем в СИС или гръбначен стълб. Според това проучване тези промени са по-чести при мъжете с IBP, сравнени с жените. Друг интересен факт е, че болните с негативен МРТ остават така в над 95% от случаите до 6-ти месец, въпреки персистираща висока степен на болестна активност (*Rusman et al., 2020*).

## **VI. Възможности за бъдещи допълнения към настоящия труд**

Настоящото научно изследване може да се разглежда като основа за допълнителни проспективни анализи. Бъдещите анализи, които биха били от важно значение при болните от пг-ах SpA, може да бъдат разглеждани в няколко посоки:

1. Да се оцени в бъдеще колко от болните от пг-ах SpA преминават във фазата със структурни изменения (АС) и колко от тях остават в нерентгенографската фаза и за колко време. Каква е вероятността за прогресия?
2. Колко от пациентите в клиничното рамо след определен период от време имат вече МРТ възпалителни промени, т.е. преминават в подгрупата на образното рамо. Каква е вероятността за „конверсия“? Как се променя качеството на живот на болните при преминаване от една група в друга?
3. Да се оценят в динамика МРТ възпалителните промени, да се оцени има ли възможност за „самозатихване“ на болестта.
4. Как навлезлите вече в практиката регистрирани за лечение на

пг-ах SpA биологични средства влияят върху болестната активност, степента на прогресия и възможностите за трайна ремисия за заболяването?

## **VI2 Предложение за алгоритъм при диагностициране на нерентгенографски аксиален спондилоартрит в ежедневно клинична практика**

Изключително важно към настоящия момент е оптимизирането на възможностите за поставяне на ранна диагноза. Липсата на необратими структурни изменения в аксиален скелет и периферните стави е в основата на възможността за нормално функциониране на болните в случаите на овладяна болестна активност. **Това безспорно оказва влияние върху качеството им на живот в различните му аспекти.** Това са и причините, поради които изработихме опростен алгоритъм за работа, който, приложен в клиничната практика, вярваме, че би подобрил възможностите за ранна диагностика. Той е базиран на последните класификационни критерии на ASAS при спондилоартрит (приложение № 10) и ASAS критериите за възпалителен тип гръбначна болка (приложение № 12-III). Различава се по-това, че е ориентиран към болните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит, включва индекси за оценка на болестната активност и има насока за наблюдение и бъдеща преоценка на състоянието.

Алгоритъмът, който предлагаме след задълбочен анализ на медицинската литература и личните наши резултати, включва 8 категории. Те засягат различни аспекти на заболяването – демографски показатели, давност, начални клинични симптоми, генетични и лабораторни маркери, образни изследвания и резултати, както и степен на болестната активност.

### КАТЕГОРИЯ 1\*

Пациент на възраст под 45 години (*независимо от пола*)  
и давност на оплакванията поне 3 месеца  
и по-голяма от 3 години.

### КАТЕГОРИЯ 2\*\*

1. Постепенно начало на болката в гръбначния стълб
2. Нощна болка (с подобрение след ставане от сън)
3. Начало на симптомите под 40 г.
4. Подобрение след двигателна активност в хода на деня
5. Влошаване в покой.

### КАТЕГОРИЯ 3\*

- Липса на данни за рентгенографски сакроилиит I до IV-степен на конвенционална рентгенография или КТ.
- Липса на структурни изменения в отделите на гръбначния стълб от конвенционална рентгенография или КТ.

### КАТЕГОРИЯ 4\*\*\*

HLA B27 антигенно носителство

### КАТЕГОРИЯ 5\*\*\*

Повишени СУЕ и/или CRP

### КАТЕГОРИЯ 6\*\*\*

МРТ данни за костно-мозъчен едем +/- синовит, капсулит или ентезит на сакроилиачни стави и/или отделите на гръбначния стълб

Наличие на извънаксални и извънставни прояви при пациента:

### КАТЕГОРИЯ 7\*\*\*

- Периферен моно-/олигоартрит
- Ентезит
- Дактилит
- Увеит

### КАТЕГОРИЯ 3\*

BASDAI  $\geq 4$

и/или

ASDAS-CRP  $\geq 2.1$

#### Легенда:

\* Категориите 1, 2 и 3 са задължителни.

\*\* Наличие на минимум 4/5 ASAS критерии за възпалителна гръбначна болка (Sieper J., et al., 2009)

\*\*\* Незадължителни категории, но всяка изпълнена категория (или част от нея) повишава вероятността да се касае за nr-ax SpA.

Наличието на **категории 1 + 2 + 3 + 4** е достатъчно, за да се насочи вниманието на клинициста в посока **клинично рамо на nr-ax SpA**. Прибавянето към тях на **категории 5 и/или 6**, значително повишава вероятността да се касае за **nr-ax SpA – образно рамо**. **Категория 7** има насочващ характер в посока SpA и положителен отговор на някой



от нейните домейни ще подпомогне не единствено диагностичното мислене, но и предполагаемото ниво на болестната активност. **Категория 8** е изцяло фокусирана върху дефиниране на болестната активност и има потвърждаващ характер.

Липсата на потвърждение в **категории 5 и/или 6**, но персистиращи положителни характеристики в **категории 2, 7 и 8**, налагат проследяване във времето и преоценка след 3 месеца за **категория 5 и 6** месеца за **категория 6**.

*Предложеният за удобство в ежедневната клинична практика алгоритъм предстои да докаже своите възможности и предимства в посока ранна диагностика на SpA, като би могъл да претърпи корекции и обновяване според резултатите от неговото приложение.*

## VII. ИЗВОДИ

1. Установихме положителна корелационна зависимост между лабораторните биомаркери на възпаление и клиничните индекси за болестна оценка и функционалната увреда при болните от nr-ax SpA.
2. Промените на магнитно-резонансната томография на сакроилиачните стави демонстрират силна положителна корелационна връзка с маркерите за възпаление и скоростите за оценка на болестната активност при болните от образното рамо nr-ax SpA.
3. Нерентгенографският аксиален спондилоартрит оказва влияние върху физическата функция. Функционалната увреда е по-висока при болните с извънгръбначни симптоми – периферен артрит или ентезит.
4. Промените в гръбначната подвижност при nr-ax SpA са достоверно по-изявени спрямо контролната група. Образното рамо на nr-ax SpA демонстрира статистически значимо по-висока степен на аксиална увреда спрямо клиничното рамо.
5. Качеството на живот на болните от nr-ax SpA е по-ниско спрямо контролната група болни. То корелира позитивно с лабораторните биомаркери за възпаление и индексите за оценка на болестната активност. Не открихме значима разлика между нивото на качество на живот при болните от образното и клинично рамо на nr-ax SpA.
6. Установихме статистически достоверно по-високи стойности на ОФП и ASDAS-CRP при мъжете с nr-ax SpA спрямо жените. Липсват достоверни разлики в оценката на физическата функция, качеството на живот и SPARCC между половете.
7. Провежданото лечение с НСПВС и сулфасалазин не оказва влияние върху болестната активност (BASDAI) и физическата функция (BASFI) при болните от nr-ax SpA.
8. Установихме негативното влияние на тютюнопушенето върху качеството на живот (ASQoL) при болните от nr-ax SpA.

## **VIII. ПРИНОСИ**

### **VIII.1. Приноси с оригинален характер**

1. За първи път в България се разглеждат и анализират болните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит – тяхната демографска характеристика, оценка на лабораторната и болестна активност, физическа функция, двигателен дефицит и качество на живот.
2. За първи път в България и едно от малкото изследвания в света, което сравнява образното и клинично рамо на болните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит.
3. За първи път в България и едно от малкото изследвания в света, което сравнява двата пола не само в общата група болни от *ps-Ax SpA*, но и по подгрупи.
4. За първи път в България се установява връзката на скоринговата система *SPARCC* с нивото на обща болестна активност и качество на живот при болните от *ps-Ax SpA*.
5. За първи път е предложен опростен алгоритъм в помощ на ежедневната клинична практика на ревматолога, който има за цел оптимизиране на възможностите за ранна диагностика на *SpA* в нерентгенографската фаза.

### **VIII.2. Приноси с потвърдителен характер**

1. Повърждава се, че въпреки отсъствието на необратими структурни изменения и кратка давност на симптомите при *ps-Ax SpA* качеството на живот е влошено.
2. Потвърждава се приблизително еднаквото полово представяне при *ps-Ax SpA*, както и връзката на мъжкия пол с по-високи нива на болестна активност.
3. Потвърждава се връзката между острофазовите показатели и нивото на оценка на болестната активност.
4. Потвърждават се по-високите нива на болестна активност според *ASDAS-CRP* при болните с извънаксиални прояви.

5. Потвърждава се връзката на тютюнопушенето с влошеното качество на живот, измерено чрез ASQoL, на болните от ps-aх SpA.

### Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Св. Димитров, Вл. Кадинов, Сакроилиачни стави, серонегативни спондилартропатии и ядрено-магнитен резонанс, Списание Med Post, 1, 2015, 63–67, ISSN 2307-6469.
2. Св. Димитров, Вл. Кадинов, Window of opportunity и ядрено-магнитен резонанс – има ли връзка?, Списание Med Post, 12, 2015, 54–57, ISSN 2307-6469.
3. Св. Димитров, Т. Шивачева, Вл. Кадинов, Нашият опит с адалимумаб при лечение на възпалителни ставни заболявания, Списание Ревматология, 4, 2011.
4. Ivanova M, **Dimitrov S**, Hristova S, Dimitrov A, Kadinov V and Stoilov R. Comparative characteristics of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Rheumatology (Bulgaria). 26, 3 (Sep. 2018), 3–10.

### Участия в научни форуми

1. С. Богданова, Димитров Св., Христова Св., Шивачева Т., Кадинов Вл, Ефект от лечението с адалимумаб върху продуктивността на работа, нетрудоспособността и извършването на ежедневни дейности при болни от анкилозиращ спондилит, Национална конференция на Българското научно дружество по Ревматология, кк Златни пясъци, гр. Варна, 20–23.09.2012 г.
2. Св. Димитров, Христова Св., Кадинов В., Влияние на нивото на болестна активност, функционалния статус върху качеството на живот при болни от нерентгенографски спондилоартрит – Национална конференция по Ревматология, кк. Златни пясъци, 30.05–02.06.2019 г.
3. T. Mahendrarajah, M. George, Dimitrov Sv., Efficacy of TNF- $\alpha$  blocking agent Golimumab in patients with active ankylosing spondylitis – Black sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine – Varna – nov 2019.