

**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна
Факултет по медицина
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести**

Д-р Симона Богданова–Петрова

Клиника по ревматология към УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна

**БОЛКАТА КАТО ЧАСТ
ОТ РЕВМАТОЛОГИЧНИТЕ ПРОЯВИ
НА COVID-19 ВИРУСНАТА ИНФЕКЦИЯ**

Автореферат

на дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен
„Доктор по медицина“

Научен ръководител:
Доц. Таня Кирилова Шивачева, д.м.

Варна, 2023

Дисертационният труд съдържа 166 страници, включващи 55 таблици, 21 фигури и 9 графики. Цитирани са 419 литературни източници.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна на 17.02.2023 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 01.06.2023 г. в часа в стая 1301 на открито заседание на научното жури.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	6
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	7
1. Предмет на изследването	7
2. Обект на изследването	7
3. Методи	10
3.1. Социо-демографски и клинични показатели	10
3.2. Стандартни лабораторни изследвания	11
3.3. Стандартни инструментални изследвания	12
3.4. Оценка на болката	12
3.5. Оценка на настроението и емоциите	12
4. Статистически методи за обработка на резултатите	15
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	16
1. Демографска характеристика на болните	16
1.1. Възраст	16
1.2. Пол	19
2. Лабораторни изследвания и самооценъчни скали	21
2.1. Болни от COVID-19	21
2.2. Болни от ВСЗ	22
3. Оценка на болката	23
3.1. Болни с COVID-19	23
3.2. Болни с ВСЗ	28
4. Оценка на настроението и емоциите	30
4.1. Болни от COVID-19	30
4.2. Болни от ВСЗ	36
5. Сравнителна статистика на болните в проучването	38
5.1. Група на болни с ВСЗ	47
6. Клъстерен анализ на изследваната група COVID-19 пациенти	52

VI. ОБСЪЖДАНЕ И ДИСКУСИЯ	61
VII. ИЗВОДИ.	63
VIII. ПРИНОСИ	65
IX. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО	66
X. ПУБЛИКАЦИИ	67

I. ВЪВЕДЕНИЕ

През 2020 година човечеството бе белязано завинаги с появата на ново, невиджано до момента заболяване. За първи път съвременният човек се изправи пред инфекция, която предизвика глобална заплаха, класифицирана като пандемия от Световната здравна организация (СЗО) почти преди 3 години.

Новата пандемия, коронавирусната болест (COVID-19), причинена от SARS-CoV-2 вируса, започна в Ухан (Китай) в края на 2019 година и бързо се разпространи в целия свят (Li et al., 2020).

Концепцията за заболяването, първоначално смятано за грипopodobна болест, претърпя коренна промяна. В момента заболяването се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечносъдовата система, кожата, пикочо-отделителната и нервната система, съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентерологични и ендокринни нарушения. Стана ясно, че тъканната увреда е имунно-медирана, наподобявайки обострянията на разгънато ревматологично заболяване. В хетерогенната картина на заболяването присъстват и много болкови синдроми, като болките в ставите и мускулите са едни сред най-честите симптоми при пациентите с COVID-19.

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ЦЕЛ: В отговор на увеличаващите се нужди от разбиране на същността на COVID-19 целта на планираното изследване е да се определят фактори, предсказващи проявата и тежестта на мускулно-ставната болка при болни от COVID-19, които да бъдат приложени в клиничната практика, за да изяснят разбирането на тези симптоми.

ЗАДАЧИ:

1. Да се оцени тежестта на проявата на миалгии и артралгии при пациенти, лекувани в клинични условия с COVID-19.
2. Да се анализират тревожно-депресивните прояви при пациенти, лекувани в клинични условия, с COVID-19.
3. Да се изследва връзката между тежестта на болковия синдром и лабораторните показатели за възпаление, предсказващи тежестта на протичане на COVID-19.
4. Да се оцени връзката между тежестта на болковия синдром и наличието на тревожни и депресивни симптоми при пациентите.
5. Да се анализира относителната тежест както на тревожно-депресивните симптоми, така и на възпалителните показатели за наличието и изразеността на болковите усещания.

ХИПОТЕЗИ:

Проявите от страна на мускуло-скелетната система присъстват много често в клиниката на пациентите с COVID-19, а като най-чести такива са болковите феномени – миалгии и артралгии. COVID-19 е ново заболяване с пандемичен характер, с много висока контагиозност, сравнително висока смъртност и инвалидитет, като всички тези данни несъмнено водят до промени в настроението и емоциите на боледуващите. В тази връзка значима част от болковите синдроми, като симптоми на COVID-19 са свързани с наличието или се влошават от наличието на тревожни и депресивни прояви. От друга страна, болката освен от наличието на възпаление се повлиява съществено от възрастта и пола на пациента.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Предмет на изследването

Изследване болката и психоемоционалното здраве при хоспитализирани болни от умерено до тежък COVID -19 и възпалителни ставни заболявания на антицитокينوва терапия, анализ на асоциациите между тях и тяхното взаимодействие.

2. Обект на изследването

Проучването е проведено в Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Св. Марина“ след одобрение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна с протокол No.116/28.04.2022 г. (КЕНИМУВ), в съответствие с изискванията на Хелзинкската декларация, болните са информирани подробно за целите и методологията на планираното проучване, за евентуалните неудобства при включване (травматично изживяване при взимане на кръв, допълнително време за провеждане на клиничен преглед, разговор и предоставяне на наличната медицинска документация). Участниците подписват собственоръчно декларации за информиране съгласие.

В условията на едноцентрово, обсервационно, едноетапно анализиране на болни от типа случай/контрола са включени болни от умерено до тежък COVID-19, както и такива с възпалителни ставни заболявания на антицитокينوва терапия.

В проучването са включени 364 болни над 18-годишна възраст. 234 от тях с доказан COVID-19 и новопоявила се ставно-мускулна болка по време на острата фаза на COVID-19 и контролна група от 130 пациенти с хронична болка при възпалителни ставни заболявания, които провеждат дългосрочна терапия с антицитокинови медикаменти.

Болните от COVID-19 са хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна (Клиника по ревматология – сектор COVID) през периода 29.04.2022 до 31.12.2022 г. Контролната група от болни от възпалителни ставни заболявания са болни, които провеждат антицитокينوва терапия и са диспансеризирани към диагностично-консултативен ревматологичен кабинет към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

На всички болни преди подписване на информирано съгласие бяха разяснени подробно целта и задачите на изследването, беше им предоставено достъчно време и беше отговорено на всички въпроси, свързани с ползата и липсата на рискове от участието им в проучването.

След саморъчно поставен подпис, удостоверяващ съгласие, е снета пълна и подробна анамнеза за дебюта на заболяването, давността на оплакванията, наличните или липса на мускулно-ставна болка. При положителен резултат относно мускулно-ставна болка болните са включени в анализа.

Всички болни (COVID-19 и ВСЗ) са обстойно прегледани от ревматолог и е събрана информацията относно демографската характеристика на изследваните болни.

При всички хоспитализирани болни от COVID-19 етиологията на заболяването SARS-CoV-2 се прие при наличен положителен тест от polymerase chain reaction (PCR) или бърз антигенен тест (rapid antigen test) за SARS-CoV-2.

Използвани са визуални аналогови скали (VAS) за оценка на силата на болката (мускулна и ставна) и самооценъчни скали на Zung за депресия (SDS) и тревожност (SAS). Изследвани са лабораторни острофазови показатели и тромботични биомаркери, осъществено е образно изследване на гръдна клетка при всички болни.

Таблица 1. Критерии за включване/изключване на болни от COVID-19 в проучването

Критерии за включване в изследването	
1.	Пациенти на възраст над 18 г.
2.	Болни, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ поради COVID-19
3.	Болни с положителен тест за SARS-CoV-2: а. Polymerase chain reaction (PCR) б. Бърз антигенен тест (rapid antigen test) за SARS-CoV-2
4.	Новопоявила се мускуло-скелетна болка по време на острата фаза на COVID-19
5.	Ало- и автопсихично ориентирани пациенти, способни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно формуляра за информирано съгласие

6.	Пациенти, изявили желание за участие в проучването и впоследствие собственоръчно подписали формуляр за информирано съгласие
Критерии за изключване от изследването	
1.	Пациенти, ненавършили 18 г. възраст
2.	Пациенти с поставена диагноза COVID-19 и налична мускулно-скелетна болка с давност, която не е дебютирала по време на острата фаза на заболяването и е вследствие на друго заболяване (възпалителни, дегенеративни или метаболитни ставни заболявания, както и автоимунни съдово-съединителни болести, за които болните приемат медикаменти – нестероидни, кортикостероиди или болесто-променящи средства)
3.	Пациенти с диагноза COVID-19 без налична мускулно-скелетна болка
4.	Пациенти с доказано психично заболяване – рекурентно депресивно разстройство, анксиозност, шизофрения, биполарно афективно разстройство
5.	Неграмотни, ало- и автопсихично дезориентирани, неспособни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно информираното съгласие
6.	Пациенти с белодробнии/или други заболявания, отрицателни за SARS-CoV-2 и налична мускулно-скелетна болка

При изследваната популация болни бе снета подробна анамнеза за дебюта и давността на оплакванията и бяха обстойно прегледани от ревматолог.

Критерии за подбор на контролна група от болни с хронична болка

Контролната група пациенти с хронична болка се състои от 130 болни с доказано възпалително ставно заболяване, които провеждат амбулаторна процедура 42, като част от изискванията за провеждане на лечение със скъпоструващи медикаменти. Пациентите от контролната група са с поставена диагноза ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит или псориатичен артрит със съответните общоприети критерии за заболяванията.

Таблица 2. Критерии за включване/изключване на болни от контролната група в проучването с ВСЗ

Критерии за включване в контролната група	
1.	Навършили 18-г. възраст
2.	Болни от възпалително ставно заболяване (ВСЗ): с. Ревматоиден артрит d. Анкилозираш спондилит е. Псориатичен артрит
3.	Болни от ВСЗ, които провеждат дългосрочна терапия с антицитокинови медикаменти: a. Anti TNF α b. Anti IL6 c. Anti IL17
4.	Грамотни, ало- и автопсихично ориентирани индивиди, способни да прочетат, разберат и собственоръчно да подпишат формуляр за информирано съгласие
5.	Лица, изявили желание за участие в проучването и подписали собственоръчно формуляр за информирано съгласие
Изключващи критерии за контролната група	
1.	Ненавършили 18 г. възраст
2.	Болни без ВСЗ
3.	Болни от ВСЗ, които не провеждат терапия с антицитокинови медикаменти
4.	Неграмотни лица и/или ало- и автопсихично дезориентирани и неспособни да прочетат, разберат и собственоръчно да подпишат формуляр за информирано съгласие
5.	Лица, неизявили съгласие за участие в проучването

3. Методи

3.1. Социо-демографски и клинични показатели

Анализирани са следните групи показатели: демографски данни, беледробно ангажиране (за COVID-19 болни), степен на възпаление, мускулно-ставна болка – наличие и сила, психоемоционален статус – наличие и степен на тревожност и депресия.

Таблица 3. Клинични и демографски показатели, анализирани в изследването

Социодемографска характеристика, включваща:	
1.	Възраст
2.	Пол
Клинични показатели	
3.	Наличие на мускулно-ставна симптоматика
4.	Давност на мускулно-ставната симптоматика
Специфични показатели	
5.	Белодробно ангажиране с проведено образно изследване на гръдна клетка
6.	Възпалително ставно заболяване
Психоемоционален статус	
7.	Оценка на тревожността
8.	Оценка на депресията
Показатели за възпаление	
9.	Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)
10.	С реактивен протеин (CRP)

3.2. Стандартни лабораторни изследвания

На всички пациенти с COVID-19 при хоспитализация в Клиниката по ревматология, трансформирана в COVID-19 сектор, е снета подробна анамнеза и физикален статус от лекар ревматолог.

Назначени и изпълнени са биохимични и образни изследвания. Еднократно им бе взета кръв в 3 вакутейнера, което е част от рутинната процедура при хоспитализация, включена към изискванията към НЗОК за изпълняване на клиничната пътека. Изследвани бяха острофазови маркери за възпаление, включващи:

- Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ),
- С реактивен протеин (CRP),
- Фибриноген,
- Феритин,
- Лактат дехидрогеназа (LDH),
- Тромботични биомаркери (D-димер), като специфичен краен продукт на фибринолизата.

При контролната група пациенти с ВСЗ бяха изследвани острофазови маркери за възпаление, включващи:

- скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
- с реактивен протеин (CRP);
- фибриноген.

Лабораторните показатели са изследвани в медико-диагностичните лаборатории към УМБАЛ „Св. Марина“ с апарат на SIEMENS – ADVIA 1800 Chemistry system и ALIFAX – Roller 20PN.

3.3. Стандартни инструментални изследвания

На всички пациенти с COVID-19 е направено рентгенографско образно изследване на гръдна клетка, което включва конвенционална рентгенография и/или компютърна томография на гръдна клетка (КТ) за доказване на белодробно ангажиране.

3.4. Оценка на болката

Оценка на болката въз основа на визуална аналогова скала (VAS) се осъществява чрез отразяване от болния върху предварително подготвен формуляр, предназначен предимно за самостоятелно попълване от анкетирания.

Анкетираният е помолен да посочи силата на болката, която чувства (ставна или мускулна), чрез отбелязване с кръст или черта върху скалата, на място, което отговаря за неговото състояние, като отляво на знака „0” има индикация „Няма болка изобщо”, а вдясно от знака „100” „Болката е толкова лоша, колкото би могла да бъде“. За целите на проучването скалата е кодирана с VAS-m – за мускулна болка, и VAS-a за ставна болка.

В зависимост от оценката, която дава пациентът, според интензитета болката може да се определи като лека, умерена и тежка болка, съответно:

- лека болка при VAS от 5-44 mm;
- умерена болка при VAS от 45-74 mm;
- тежка болка при VAS от 75-100 mm.

3.5. Оценка на настроението и емоциите

Оценка на психоемоционалното състояние както на болните от COVID 19, така и на тези от ВСЗ в стационарни и амбулаторни условия се осъществи чрез изследване на степента на тревожност и депресия.

За тази цел бяха използвани две самостоятелни скали за оценка на нарушенията на настроението. Както степента на депресия, така и степента на тревожност бяха оценени чрез самооценъчни скали. За да се избегне повлияване от лечението на показателите от интерес, изследванията за степен на тревожност и депресия при болни от COVID-19 са направени в деня на хоспитализацията, преди началото на лечението, а при болни от ВСЗ – по време на амбулаторната визита за удължаване на лечението с антицитоклинови медикаменти.

За целите на дисертационния труд са използвани самооценъчните скали на Цунг (Zung) за депресия (SDS) и за тревожност (SAS). (Rush AJ et al., 2008; Guy W, 1976).

И двете самооценъчни скали на Цунг (SAS и SDS) са разработени през 1971 година и се използват като скринингов метод за установяване на нарушения в настроението (Dunstan DA et al., 2017). Те не са средство, с което може да се постави клинична диагноза депресия или анксиозност. Използването им в клиничната практика по-скоро може да сигнализира за наличие на депресивни нагласи или тревожност, което да е повод пациентът да се насочи за търсене на специализирана психиатрична помощ.

Скалата на Цунг за самооценка на депресията (SDS) е кратък въпросник, който болният попълва самостоятелно, и се използва за количествено определяне на депресивното състояние на пациентите (Zung WWK, 1965). Може да се използва и като скринингов метод за установяване на нарушения в настроението. В скалата има 20 подточки, които оценяват четирите общи характеристики на депресия: всеобхватния ефект, физиологичните еквиваленти, други смущения и психомоторни дейности. Има десет положително формулирани въпроса, с които се оценяват положителните преживявания или чувства, и десет отрицателно формулирани въпроса, с които се оценяват негативните чувства. Пациентът оценява по скалата от 1 до 4 за всеки елемент, според честотата на изява, за времеви диапазон от една седмица преди оценката (7 дни преди прегледа). Опциите включват отговорите: никога или рядко, понякога, често, много често или винаги (Romera I et al., 2008). По-високите резултати показват по-висока тежест на депресивните симптоми (Lam R, et al., 2005). Противоположно на това, за въпросите, описващи положително преживяване, т.нар. обратни въпроси, точкуването е обратно (Dunstan DA et al., 2017). След като бъдат определени, резултатите на отделните елементи се събират заедно, за да се генерира необработен резултат (raw score), вариращ от

20–80 (Dunstan, DA et al., 2019). Полученият резултат от скалата след това може да се умножава по 1.25, за да се преобразува в т.нар. индексен резултат (SDS Index) от 100. За идентифициране на пациенти с депресивно разстройство е необходим индексен резултат от 50 или повече или суров резултат по-голям от 40. Следователно според получения резултат (SDS Index) се установяват лека, умерено тежка и тежка депресия (Jokelainen, J et al., 2019).

- 20–49 нормален диапазон
- 50–59 лека депресия
- 60–69 умерена депресия
- > 70 тежка депресия

Другата използвана самооценъчна скала за тревожност на Цунг, т.нар. SAS е скала за количествено определяне на нивото на генерализирана тревожност при пациенти. Скалата включва общо 20 елемента, като прави възможно измерване на нивата на тревожност, базирано на точкуване в 4 групи прояви: когнитивни, автономни, моторни и симптоми на централната нервна система (Zung WWK, 1971). Отговаряйки на твърденията, човек трябва да посочи доколко всяко твърдение се отнася за него или нея в рамките на една седмица (7 дни) преди попълването на теста. Всеки въпрос се оценява по скала от 1–4, като възможните отговори са: никога или рядко, понякога, често, много често или винаги. Някои въпроси са формулирани отрицателно, за да се избегне проблемът със зададения отговор. Общата оценка се извършва чрез общ резултат. Полученият сборен резултат точки варира от 20–80 (Zung WW, 1973). Полученият резултат от скалата след това може да се умножава по 1.25, за да се преобразува в индексен резултат от 100. При резултат над 45 се регистрира повишена тревожност и се изисква лекарска намеса (Zung, WW et al., 1990). Следователно според получения резултат се установяват лека, умерено тежка, тежка и екстремна:

- 20–44 нормален диапазон
- 45–59 лека до умерена тревожност
- 60–74 тежка тревожност
- > 75 екстремна тревожност.

4. Статистически методи за обработка на резултатите

Статистическата обработка на получените резултати е извършена със софтуерни пакети: SPSS v 23 за iOS, Microsoft Excel for Mac, Biorender – online graphic solution. За представяне на получените резултати е използван графичен и табличен метод. Предварително е заложено ниво на статистическа значимост $p < 0.01$.

Използвана е честотна и дескриптивна статистика, непараметри-вариационен анализ на количествените променливи – средна стойност, стандартно отклонение (SD). Приложени са Paired Samples T-тест за сравняване на средни стойности и относителен дял с приемане на ниво на значимост за $p < 0.01$, корелационен анализ на Pearson, многофакторен класически регресионен анализ с приемане на равнище на значимост за $F < 0.05$, TwoStep клъстерен анализ – Bayesian information criterion (BIC).

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Демографска характеристика на болните

За целите на дисертационния труд са включени 364 болни, от тях 234 болни от умерен до тежък COVID-19 (64.3%) и 130 болни от ВСЗ (контролна група) (35.7%) с хронична болка, на лечение с антицитокинови медикаменти.

Сравнителен анализ на болните

От всички изследвани болни ($n = 364$) тези от COVID-19 представляват значително по-голям дял в сравнение с тези с ВСЗ (64/3% vs 35.7%) (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение на двете групи болни

	Брой	Процент
Болни от COVID-19	234	64.3
Болни от ВСЗ	130	35.7
Total	364	100.0

1.1. Възраст

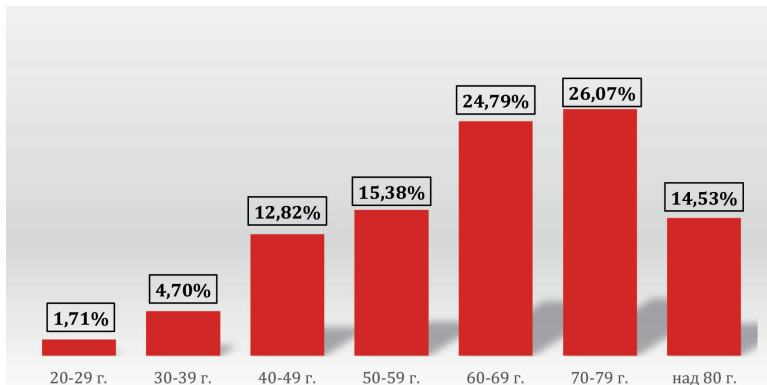
Възrastовата характеристика на изследваната група пациенти с COVID-19 включва пациенти от 26 до 91 години, като средната възраст на болните от COVID-19 е 63.7 год. (\pm SD 14.457) (Табл. 5).

Таблица 5. Разпределение на пациентите с COVID-19 по възраст

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Ст. отклонение
Възраст	234	26	91	63.74	14.457

а. Група = COVID-19 пациенти

Разпределението по възрастови групи показва, че значителна част от изследваната група на болни с COVID-19 са над 60-годишна възраст (n=153, 65.38% от всички COVID-19 болни (граф. 1).



Графика 1. Разпределение на болните от COVID-19 по възраст

Група на болни с ВСЗ

Групата на болните с хронична болка включва пациенти с ВСЗ на възраст от 21 до 76 години, като средната възраст е 56.4 години (табл. 6).

Таблица 6. Разпределение на пациентите с хронична болка по възраст

	брой	Минимум	Максимум	Средно	Ст.отклонение
Възраст	130	21	76	56.37	9.834

а. Група = болни с ВСЗ

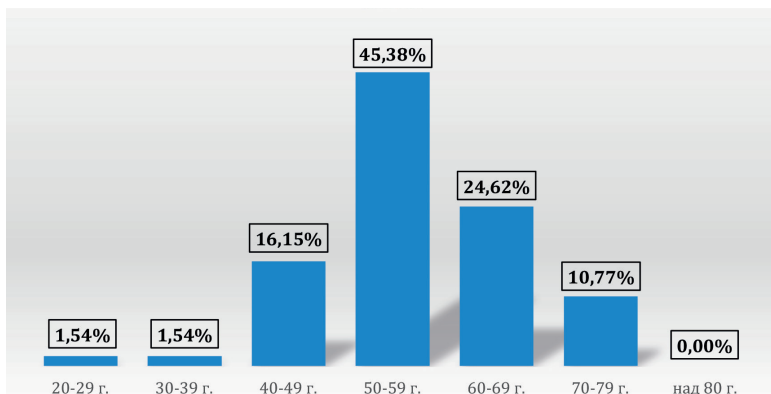
Таблица 7. Пропорция на болни над 60-год. възраст

Общо болни n = 364	COVID-19 n = 234		ВСЗ n = 130		p value	95% CI
над 60-годишна възраст	153	65.38	76	33.85	< 0.001	14.81 – 45.61

Легенда: COVID-19 – коронавирусна болест 2019, ВСЗ – възпалителни ставни заболявания

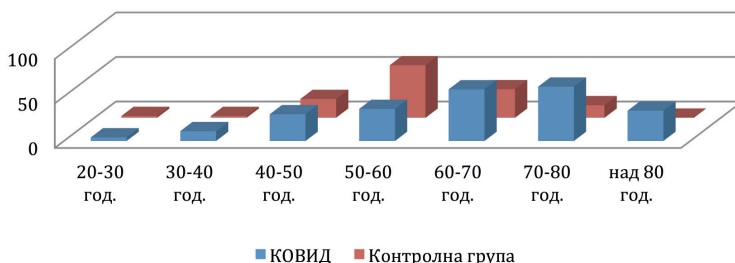
Разпределението по възрастови групи показва, че пропорцията от болни над 60-год. възраст при болни от COVID-19 е значително по-голяма в сравнение с тази при болни от ВЗС (65,38% vs 33,85%, $p < 0,001$) (табл.7).

Средната възраст на болните от ВЗС, така и дялът на болни на възраст над 60 години е значително по-малък в сравнение с болните от COVID-19.



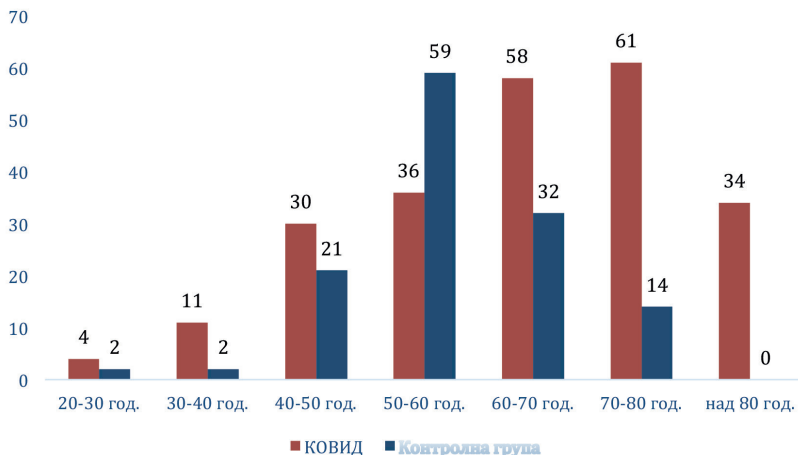
Графика 2. Разпределение по възраст на болните от ВЗС

Разпределението на двете групи (Граф. 3) показва различна възрастова структура, която е свързана с характеристиките на заболяванията в групите (COVID-19 и ВЗС).



Графика 3. Сравнение по възрастови групи между пациенти с COVID-19 и ВЗС

Тези данни кореспондират с известните досега. По данни на медицинските регистри стационарно болните от COVID-19 са на средна възраст 69 (58–77) години, като 74,5% от хоспитализираните болни са били на възраст ≥ 50 години (Garg S et al., 2020).



Графика 4. Сравнение по възрастови групи между пациенти с COVID-19 и тези с ВСЗ

1.2. Пол

От разпределението по пол се вижда, че в групата на болни от COVID-19 мъжете са 54.7% ($n = 128$) от изследваната популация, докато жените представляват 45.3% ($n = 106$) (Табл. 8). В групата на болни с ВСЗ мъжете са 58.46% ($n = 76$), а жените оформят 41.44% ($n = 74$) от извадката.

Таблица 8. Разпределение на болните според заболяване и пол

Общо болни $n = 364$	COVID-19 ¹		p value	ВСЗ ²		p value	P value _{1,2}	95% CI
	n = 234	100%		n = 130	100.00%			
Мъже ($n = 204$)	128	54.7	NS	76	58.46		NS	-10.23- 17.28

Легенда: 1. COVID-19 – коронавирусна болест 2019, 2. ВСЗ – възпалителни ставни заболявания

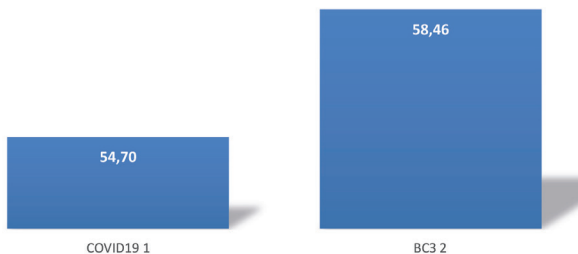
Разпределението по пол (на мъже и жени) в двете изследвани групи – болни с COVID-19 и болни с ВЗЗ, е сравнимо (Фиг. 1) (54.70% vs 58.46%, $p > 0.05$).

Получените данни от разпределението по пол съответстват с тези от наличните регистри (Garg S et al., 2020). Мъжкият пол се свързва с по-честа хоспитализация (Chow N et al., 2020).



Фигура 1. Разпределение на болните според заболяване и пол

От разпределението според пола също се вижда, че мъжкият пол има числено превъзходство (превалира) при двете групи болни, като разликата в пропорциите е незначителна (табл. 8, фиг. 2).



Фигура 2. Пропорция на мъжете в двете групи заболявания

Легенда: COVID-19 – коронавирусна болест 2019, ВЗЗ – възпалителни ставни заболявания

2. Лабораторни изследвания и самооценъчни скали

2.1. Болни от COVID-19

Стойностите за изследваните показатели на възпаление и тромбогенни биомаркери са обобщени на приложената таблица (Табл. 9).

Болните от COVID-19 се представят с високи стойности СУЕ, CRP, LDH, феритин и фибриноген и високи тромбогенни биомаркери, измерени със специфичните деградационни продукти на фибринолизата – D-димер.

Изследванията са правени на група пациенти с COVID-19, които са с умерено или тежко протичащо заболяване, което налага приемане в болница за провеждане на стационарно лечение. Това обяснява и високите средни стойности на всички изследвани показатели – възпалителни и тромбогенни. Тези пациенти спадат в рисковата група на пациенти, където заболяването често води до усложнения (Yu B et al., 2020). Стойностите на нашите показатели корелират с тези от базатата данни (Chen L et al., 2020; Hanny Al-Samkari et al., 2020, Statsenko Y et al., 2021). Високите стойности на показателите на възпаление и тромбогенните биомаркери корелират с по-тежко протичане на COVID-19 (Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB et al., 2020).

Таблица 9. Резултати за възпалителните показатели и тромбогенни биомаркери при COVID-19 пациенти

Показател	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
СУЕ (mm/h)	2	120	78.78	30.16
CRP (mg/l)	0.40	492.70	96.81	78.04
Фибриноген (g/l)	2.18	9.63	5.82	1.75
Феритин (ng/mL)	11.52	35040.00	1159.41	2521.41
LDH (U/l)	1.955	6868.00	688.76	520.99
D-dimer (mcg/mL)	0	1333	7.26	87.11

а. Група = COVID-19 пациенти

Средната стойност на серумната концентрация на CRP при болните от COVID-19 е над 19 пъти по-голяма от горната референтна граница (96.81 mg/l vs 5.0 mg/l).

Рискът от развитие на тежки нежелателни събития се увеличава с 5% за всяко увеличение с една единица на концентрацията на CRP при пациенти с COVID-19 (Wang G et al., 2020).

Изследването на D-димер при COVID-19 болни има за цел да установи нарушение на кръвосъсирването. Известно е, че инфектирането със SARS-CoV-2 нарушава коагулацията и се свързва с по-висок риск от тромбози (белодробни и дълбоки венозни). Нарушенията на коагулацията са преобладаващата причина за смърт от COVID-19. Заедно с други параметри, които съставляват рисковия профил за тежка еволюция на COVID-19, определянето на D-димери при приемане в стационар се оказва изключително полезно при лечението на COVID-19 (Baroiu L et al., 2022).

При изследваната от нас група стационарно болни от умерено до тежък COVID-19 се установяват значително по-високи от горната референтна граница средни стойности на D-димер (7.26 ± 87.11 mcg/mL vs ≤ 0.5 mcg/mL).

Не сме си поставяли за цел да определим както дела на болни с високи стойности на този показател, степента на дихателната недостатъчност при тях, както и да проследим в динамика неговите стойности, тъй като това не е обект на настоящия труд. Представените данни от изследванията са с цел да се изрази тежестта на заболяването при изследваните болни, хоспитализирани в Клиниката по ревматология – COVID-19 сектор.

2.2. Болни от ВСЗ

Резултатите от изследваните острофазови показатели при болни от ВСЗ са представени в таблица 10.

Средните стойностите на СУЕ са 30.94 mm/h, на CRP 8.39 mg/L и за фибриноген 2.93 g/L. Тези резултати са малко над горната референтна стойност само за показателя CRP, докато средните стойности за СУЕ и фибриноген са в нормалния диапазон. Всички болни от ВСЗ, които са включени в анализа, провеждат активно лечение с биологичен медикамент.

На фона на това лечение болните показват в различна степен повлияване на възпалението, изразено чрез изследваните острофазови показатели. Постигането и поддържането на ниска болестна активност или ремисия на възпалителното ставно заболяване се изчислява чрез сложни композитни оценки, които са различни за различните нозологични едини-

ци от тази група заболявания. Определяне на пропорцията от болни, постигнали ниска активност или ремисия на ВЗС, не е обект на настоящото проучване. Тези резултати са полезни за разбиране на асоциацията между показалите на възпалителния отговор, наличието и силата на мускулна и ставна болка и степента на изменения в психо-емоционалния статус на болните.

Таблица 10. Резултати за възпалителните показатели на пациенти с ВЗС

Болни (n = 130)	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
СУЕ (mm/h)	2	120	30.94	27.29
CRP (mh/L)	0.12	117.60	8.38	21.06
Фибриноген (g/L)	0.63	5.80	2.93	1.177

3. Оценка на болката

3.1. Болни с COVID-19

Получените резултати от скалите за оценка на болката (VAS) в ставите и мускулите при пациентите с COVID-19 са обобщени в таблица 11.

Болните от COVID-19 представят силата на ставната и мускулна болки съответно със сходни средни стойности според VAS ($a = 42.36$ mm vs $m = 43.0$ mm, $p > 0,05$), с леко преваляване за мускулната.

При анализ на стойностите на ставна и мускулна болка според пола се установява, че жените, болни от COVID-19, изпитват по-силна болка – както ставна, така и мускулна. Средната стойност на VAS за ставна болка (VAS-a) за мъже е 37.6, докато при жените е 48.1 ($p = 0,019$). Същата зависимост е намерена при мускулната болка. Болните от COVID-19 жени отбелязват по-високи стойности на VAS за изразяване на мускулната болка в сравнение с болните от COVID-19 мъже (49.32 vs 37.77 , $p = 0,021$) (табл. 11, табл. 12).

Таблица 11. Сила на ставната и мускулната болка според пола при болни от умерно до тежко протичащ COVID-19 в стационарни условия

Болни от COVID-19 (n = 234)	VAS a (мм)	VAS m (мм)
Общо (mean ± SD)	42.36 ± 27.99	43.00 ± 28.32
Мъже (n = 128; mean ± SD)	37.6 ± 27.59	37.77 ± 28.32
Жени (n = 106; mean ± SD)	48.10 ± 27.52	49.32 ± 27.12

Легенда: COVID-19 – коронавирусна болест 2019

Таблица 12. Сравнителен анализ на резултатите от визуални аналогови скали (VAS) по пол – COVID-19 пациенти

	Paired Differences				t	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval of the Difference			
			Lower	Upper		
Ставна болка (мъже) – ставна болка (жени)	-9.39	40.40	-17.17	-1.60	-2.39	.019
Мускулна болка (мъже) – мускул- на болка (жени)	-9.32	41.06	-17.22	-1.41	-2.34	.021

Пропорциите от болни от COVID-19 според тежестта на болковата симптоматика, измерена чрез резултата от визуалните аналогови скали за мускулна и ставна болка, са представени в табл. 9 и табл. 10. 2.6% от всички болни от COVID-19 нямат ставна болка и 5,1 % – нямат мускулна болка, докато останалите имат различна по степен ставна и/или мускулна болка – лека, умерена и силна (табл. 13 и табл. 14).

Таблица 13. Пропорция от болни от COVID-19 според степента на ставна болка

Степен на ставна болка	Честота	Процент	Кумулативен процент
Няма болка	6	2.6	2.6
Лека болка	125	53.4	56.0
Умерена болка	61	26.1	82.1
Силна болка	42	17.9	100.0
Total	234	100.0	

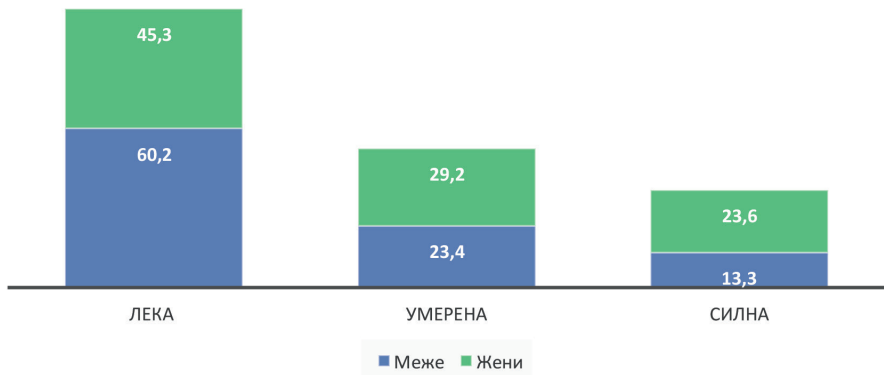
Таблица 14. Пропорция от болни от COVID-19 според степента на мускулна болка

Степен на мускулна болка	Честота	Процент	Кумулативен процент
Няма болка	12	5.1	5.1
Лека болка	119	50.9	56.0
Умерена болка	58	24.8	80.8
Силна болка	45	19.2	100.0
Total	234	100.0	

Една много малка част от пациентите (2.6% за ставна болка и 5.1% за мускулна болка) са отговорили, че нямат единия от двата типа оценена болка. Около половината от пациентите са оценили болката като лека (53.4% за ставна и 50.9% за мускулна болка). Останалите пациенти оценяват болката като умерена или силна. Значително по-голям дял от болни мъже от COVID-19 изпитват лека по сила ставна болка в сравнение с жените (60,2% vs 45.3%, $p = 0.0023$). Силна болка в ставите изпитват значително по-малко болни от COVID-19 мъже в сравнение с жените (13,3% vs 23.6%, $p = 0.041$). Резултатите са представени в таблица и графика (табл.15, фиг. 12).

Таблица 15. Пропорции на болни от COVID-19 според степента на ставна болка и пола

Степен на ставна болка	Честота	Процент	Кумулативен процент
Мъже			
Няма болка	4	3.1	3.1
Лека болка	77	60.2	63.3
Умерена болка	30	23.4	86.7
Силна болка	17	13.3	100.0
Total мъже	128	100.0	
Жени			
Няма болка	2	1.9	1.9
Лека болка	48	45.3	47.2
Умерена болка	31	29.2	76.4
Силна болка	25	23.6	100.0
Total жени	106	100.0	



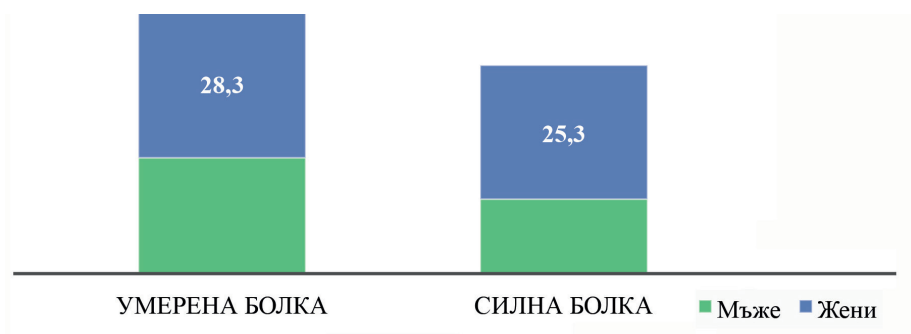
Фигура 33. Разпределение на болните от COVID-19 според степента на ставната болка и пола

Мускулната, подобно на ставната, болка при използване на прагове за определяне на степента на болката показва зависимост от пола. Жените, които изпитват мускулна болка (лека, умерена и силна), в сравнение с мъжете имат числено превъзходство (97.9% vs 92.3%). Разликата от 5.6% не е значителна ($p > 0,05$) (табл. 16).

Умерена до силна мускулна болка се установява при значително повече жени, болни от COVID-19, спрямо мъжете (56.3% vs 36%, $p = 0.0019$), (фиг. 4).

Таблица 16. Разпределение на болните от COVID-19 според степента на мускулната болка и пола

Степен на мускулна болка	Честота	Процент	Кумулативен процент
Мъже			
Няма болка	10	7.8	7.8
Лека болка	72	56.3	64.1
Умерена болка	28	21.9	85.9
Силна болка	18	14.1	100.0
Total	128	100.0	
Жени			
Няма болка	2	1.9	1.9
Лека болка	47	44.3	46.2
Умерена болка	30	28.3	74.5
Силна болка	27	25.5	100.0
Total	106	100.0	



Фигура 4. Разпределение на болните от COVID-19 според степента на мускулната болка и пола

От направения сравнителен анализ между силата на болката (ставна и мускулна) и пола се установи, че разликата е сигнификантна при ниво на значимост $p < 0.05$ ($p = 0.019$ за ставна болка и $p = 0.021$ за мускулна болка) (Табл. 12).

Резултатите от нашето проучване показват сходна тенденция с тези, които са описани в литературата до момента. Съществуват много литературни данни, които сочат, че полът е важен фактор, който влияе както върху възприемането и тежестта на болката (Bernardes SF et al., 2008), така и върху повлияването ѝ от провежданата терапия с аналгетични медикаменти (Hurley RW Adams MC, 2008, Bartley E. J et al., 2013). Половите хормони и разпределението на техните рецептори в областите на периферната и централната нервна система, които са свързани с ноцицептивното предаване, оказват влияние върху чувствителността на пациентите към болка, като прагът на болка и толерантността към болка при жените варират в зависимост от нивата на естрогените и от етапа на менструалния цикъл. Намалените концентрации на андроген се свързват с наличието на хронична болка (Niesters M, Dahan A, Kest B, et al., 2010), като жените са по-склонни да докладват за болка (Gerdle B, Bjork J, Coster L, Henriksson K, Henriksson C, Bengtsson A, 2008) и също така те по-често страдат от хронична такава (Fillingim RB, et al., 2009).

Противоречиви на този етап остават данните за това дали жените са по-чувствителни към болка, т.е. дали има разлика в интерпретацията на силата на болката. Метаанализ на досиетата на >11000 пациенти, които са докладвали за новопоявила се болка, сочи, че жените дават по-висока оценка на болката си в сравнение с мъжете (Ruau D et al., 2012).

3.2. Болни с ВСЗ

Получените резултати от скалите за оценка на болката (VAS) в ставите и мускулите при пациентите от ВСЗ са обобщени в табл.17.

Болните от ВСЗ предствят силата на ставната и мускулната болка съответно със средни стойности според VAS-a = 42,43 mm vs VAS-m = 35,32 mm. Може да се каже, че болните от ВСЗ на антицитокинова терапия изпитват предимно ставна болка и по-малко мускулна болка. Това е съществена разлика в сравнение с болни от COVID-19. Последните съобщават за сходна по сила мускулна и ставна болка, с несигнификантно превалиране на мускулната.

Таблица 17. Средни стойности на мускулна и ставна болка, изразена чрез VAS при болни от ВСЗ на антицитокинова терапия

Болни от ВСЗ (n = 130)	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
Ставна болка (mm)	5.0	80.0	42.43	21.37
Мускулна болка (mm)	2.0	80.0	35.32	21.42

В групата болни с ВСЗ жените отново дават по-висока оценка за ставната, но не и за мускулната болка (където стойностите са много близки) (табл. 18). Мъжете, болни от ВСЗ, изпитват по-силна ставна, отколкото мускулна болка (39.55 vs 35.82). Жените, болни от ВСЗ, изпитват по-силна ставна, отколкото мускулна болка (46.48 vs 34.63, $p = 0.0014$).

Таблица 18. Средни стойности на мускулна и ставна болка, изразена чрез VAS при болни от ВСЗ на антицитокинова терапия според пола

Сила на болката при болни от ВСЗ на антицитокинова терапия					
Болни (n = 76)	Брой	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
Мъже (n = 76)					
Ставна болка	76	5.0	80.0	39.55	23.07
Мускулна болка	76	3.0	80.0	35.82	22.86
Жени (n = 54)					
Ставна болка	54	17.0	80.0	46.48	18.15
Мускулна болка	54	2.0	75.0	34.63	19.41

Таблица 19. Сравнителен анализ на силата на болката (ставна и мускулна) при болни от ВСЗ според пола

VAS (mm)	Paired Differences				t	P value
	Mean	SD	95% CI of the Difference			
			Lower	Upper		
Ставна болка (мъже) / Ставна болка (жени)	-6.07	32.59	-14.97	-1.60	-1.36	0.177
Мускулна болка (мъже) / Мускулна болка (жени)	1.42	28.79	-6.43	-1.41	.36	0.717

За разлика от пациентите с COVID-19, където се установи сигнификантно значима (при ниво на значимост $p < 0,05$) разлика при оценката на ставна и мускулна болка между двата пола (жените оценяват по-високо от мъжете), в групата на ВСЗ няма сигнификантна разлика при оценката на мускулна и ставна болка между двата пола (съответно $p = 0.717$ и $p = 0.177$) (табл. 19).

4. Оценка на настроението и емоциите

4.1. Болни от COVID-19

Резултатите от направените самооценъчни скали на Цунг за тревожност и депресия са обобщени в табл. 20. Средната стойност на скалата за депресия на Цунг е 61.82, а на скалата за тревожност е 56.38.

Таблица 20. Степен на тревожност и депресия при COVID-19 пациенти

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Ст. отклонение
Скала за депресия	234	30	93	61.82	14.79
Скала за тревожност	234	26	84	56.38	13.14

а. Група = COVID-19 пациенти

Отново бяха изследвани и съпоставени резултатите за мъже и жени.

Стойностите от двете скали за оценка на нарушенията в настроението при мъжете са средно 59.16 точки за скалата за депресия и 53.17 точки за скалата за тревожност (Табл. 21).

Таблица 21. Резултати от скали за тревожност и депресия по пол за мъже – COVID-19 пациенти^а

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Ст. отклонение
Скала за депресия	128	30	93	59.16	15.114
Скала за тревожност	128	28	84	53.17	13.005
Valid N (listwise)	128				

а. Пол = мъж (COVID-19 пациенти)

Съответно стойностите за двете скали при жените бяха 51.91 точки за скалата на депресия и 47.56 точки за скалата за тревожност (Табл. 22). Видимо е, че жените дават по-висока оценка и в двете самооценъчни скали за нарушения в настроението – както за тревожност, така и за депресия.

Таблица 22. Резултати от скали за тревожност и депресия по пол за жени – COVID-19 пациенти^а

	Брой	Минимум	Максимум	Средно	Ст. отклонение
Скала за депресия	106	35	90	65.05	13.78
Скала за тревожност	106	26	83	59.60	12.62
Valid N (listwise)	106				

а. Пол = жена (COVID-19 пациенти)

Във връзка с отчетените разлики при оценката на тревожност и депресия отново бяха изследвани и съпоставени резултатите за мъже и жени.

Оценяването на тревожност и депресивност отново е сигнификантно различно при мъже и жени в групата на пациенти с COVID-19 ($p = 0.008$ при депресия и $p = 0.002$ при тревожност), като жените оценяват по-високо (Табл. 23).

Таблица 23. Т тест на резултати от скали за тревожност и депресия по пол за жени – COVID-19 пациенти^а

	Paired Differences				t	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval of the Difference			
			Lower	Upper		
Скала за депресия (мъже) – Скала депресия (жени)	-5.472	20.92	-9.50	-1.44	-2.69	.008
Скала за тревожност (мъже) – Скала тревожност (жени)	-5.594	18.39	-9.137	-2.05	-3.13	.002

а. Група = COVID-19 пациенти

Интерпретацията на получените резултати при оценка на тревожността и депресивните нагласи със скалите на Zung позволява да се разграничат болните със и без психо-емоционални прояви и тези с такива да се оценят според тежестта им.

Болни от COVID-19 според получения индексирани резултат от направените самооценъчни скали на Цунг се разпределиха на болни без депресивни нарушения (нормален диапазон), с лека депресия, с умерена депресия и такива с тежка депресия (21.4%, 24.4%, 22,6%, 31.6% респективно) (табл. 24).

Таблица 24. Разпределение на тежестта на депресивните симптоми при болни от COVID-19

Тежест на депресивните симптоми	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	50	21.4	21.4
Лека депресия	57	24.4	45.7
Умерена депресия	53	22.6	68.4
Тежка депресия	74	31.6	100.0
Total	234	100.0	

Графичното разпределение на пациентите от група COVID-19 според тежестта на депресивните симптоми е показано на фиг. 14, с оформяне на съответните подгрупи според резултата от SDS Index.

Различна по тежест депресия се установява при значително голяма пропорция от изследваните болни от COVID-19 (79%) (фиг. 5).



Фигура 5. Разпределение по тежест на депресивните симптоми при пациенти с COVID-19

Дори при използване на консервативните норми за определяне на тежестта на депресивните симптоми според автора на инструмента 54.2% от пациентите с COVID-19 са с умерена и тежка депресия. При такава тежест на симптомите можем да говорим за клинично изразена депресия, която налага лечение (Zung WWK. A, 1965). Направи се разпределението по тежест на депресивните симптоми в зависимост от пола в групата болни от COVID-19 (табл. 25 и табл. 26).

Таблица 25. Пропорции от различни по степен депресивни симптоми при болни от COVID-19 мъже

Тежест на депресивните симптоми – мъже	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	34	26.6	26.6
Лека депресия	34	26.6	53.1
Умерена депресия	25	19.5	72.7
Тежка депресия	35	27.3	100.0
Total	128	100.0	

Таблица 26. Пропорции от различни по степен депресивни симптоми при болни от COVID-19 жени

Тежест на депресивните симптоми – жени	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	16	15.1	15.1
Лека депресия	23	21.7	36.8
Умерена депресия	28	26.4	63.2
Тежка депресия	39	36.8	100.0
Total	106	100.0	

При разделяне на половете, за пациентките от женски пол, картината е още по-тревожна – 63.2% от тях са с умерена и тежка депресия. При мъжете този процент е значително по-малък – 46.8%. Нашите резултати са сходни на тези, които са описани в литературата.

По литературни данни жените са по-склонни от мъжете да изпитват депресия (Albert PR., 2015, Vaxter AJ et al., 2014). Някои проучвания показват, че една трета от жените ще изпитат голям депресивен епизод през

живота си (Cyranowski JM et al., 2000). Данните от регистрите сочат, че при жените заболяването е 1.7 пъти по-често, отколкото при мъжете и че протича по-тежко (Whiteford HA et al., 2013). Предполага се, че високата честота на депресия при жените се дължи на промените (колебанията) в половите хормони. От съществено значение се оказват нивата на естрогена, като намаляването на естрогена може да увеличи риска от депресия.

При болните от COVID-19 жените също споделят по-често за депресивни симптоми. Докладите от различни автори сочат, че жените, болни от COVID-19, споделят за по-изразена тревожност и депресия (Özdin S et al., 2020, Effati-Daryani F et al., 2020, Durankuş F et al., 2022). Това се потвърждава и при болните, при които се е наложила хоспитализация (Dai LL et al., 2020).

Болни от COVID-19 според получения индексирания резултат от направените самооценъчни скали на Цунг се разпределиха на болни без тревожни нарушения (нормален диапазон), с лека до умерена тревожност, с тежка тревожност и такива с екстремна тревожност (18.8%, 42.3%, 27.44%, 11.5% респективно) (табл. 27).

Таблица 27. Разпределение на тежестта на тревожните симптоми при болни от COVID-19

Тежест на тревожните симптоми	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	44	18.8	18.8
Лека до умерена тревожност	99	42.3	61.1
Тежка тревожност	64	27.4	88.5
Екстремна тревожност	27	11.5	100.0
Total	234	100.0	

Графичното разпределение на пациентите от група COVID-19 според тежестта на тревожни симптоми е показано на фиг. 15, с оформяне на съответните подгрупи според резултата от SAS Index.

Различна по тежест тревожност се установява при значително голяма пропорция от изследваните болни от COVID-19 (81,2%) (фиг. 6).



Фигура 6. Разпределение по тежест на тревожните симптоми при пациенти с COVID-19

Дори при използване на консервативните норми за определяне на тежестта на тревожни симптоми според автора на инструмента 39% от пациентите с COVID-19 са с тежка и екстремна тревожност. При разделяне на пациентите по пол се вижда, че при жените този процент достига до 46.2%. При такава тежест на симптомите можем да говорим за клинично изразена тревожност, която налага лечение (Zung WWK. A, 1965). Направи се разпределението по тежест на тревожните симптоми в зависимост от пола в групата болни от COVID-19 (табл. 28 и табл. 29).

Таблица 28. Пропорции от различни по степен тревожни симптоми при болни от COVID-19 – мъже

Тежест на тревожните симптоми – мъже	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	36	28.1	28.1
Лека до умерена тревожност	50	39.1	67.2
Тежка тревожност	31	24.2	91.4
Екстремна тревожност	11	8.6	100.0
Total	128	100.0	

Таблица 29. Пропорции от различни по степен тревожни симптоми при болни от COVID-19 – жени

Тежест на тревожните симптоми – жени	Честота	Процент	Кумулативен процент
Нормален диапазон	8	7.5	7.5
Лека до умерена тревожност	49	46.2	53.8
Тежка тревожност	33	31.1	84.9
Екстремна тревожност	16	15.1	100.0
Total	106	100.0	

4.2. Болни от ВСЗ

Резултатите от проведените изследвания на настроението и емоциите чрез самооценъчни скали за депресия и тревожност са обобщени в табл. 30. Средните стойности на скората за депресия и тревожност са сходни. Сигнификантна разлика между стойностите на двата скората не се установи (46.34 vs 45.32, $p > 0,05$). Може да се каже, че степента на тревожност и депресия имат сходна изява при болни от ВСЗ на лечение с антицитоклинова терапия.

Таблица 30. Средни стойности на скалите за тревожност и депресия при болни от ВСЗ

ВСЗ	N = 130	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
Скала за депресия	130	30	66	46.34	9.27
Скала за тревожност	130	29	65	45.32	8.59

Легенда: ВСЗ – възпалителни ставни заболявания

Предвид сигнификантните разлики при оценяване на скалите за депресия и тревожност между мъже и жени в групата на пациентите с COVID-19 и тук бе направена проверка за подобна тенденция.

Резултатите са обобщени в табл. 31. Средните стойности по скалата на Цунг за депресия при мъжете е 42.97 точки, а за тревожност е 43.03 точки (Табл. 31).

Таблица 31. Средни стойности на скалите за тревожност и депресия при болни от ВСЗ според пола

	Брой болни	Минимум	Максимум	Средна стойност	SD
Мъже (n = 76)					
Скала за депресия	76	30	60	42.97	8.39
Скала за тревожност	76	29	65	43.03	8.37
Жени (n = 54)					
Скала за депресия	54	31	66	51.07	8.41
Скала за тревожност	54	33	64	48.56	7.89

Жени, болни от ВСЗ, споделят по-високи стойности по депресивната скала в сравнение с мъжете, болни от ВСЗ (51.07 vs 42.97).

При болните от ВСЗ, както и при болните от COVID-19, жените оценяват с по-високи стойности скалите за тревожност и депресия (табл. 32).

Може да се каже, че жените, болни от ВСЗ на антицитокинова терапия, показват по-висок резултат при оценка на тревожност и депресия в сравнение с мъжете от същата група.

Таблица 32. Средна разлика на стойностите за тревожност и депресия при болни от ВСЗ според пола

	Paired Differences				t	P value
	Mean difference	Std. Deviation	95% CI of the Difference			
			Lower	Upper		
Скала за депресия (мъже/жени)	-8.48	10.44	-11.33	-5.63	-5.97	0.000
Скала за тревожност (мъже/жени)	-5.31	10.68	-8.23	-2.39	-3.66	0.001

Тези резултати корелират и с наличните литературни данни. При болните с ВСЗ честотата на нарушенията на настроението са по-чести при жените (Barnabe C et al., 2012. Правени са проучвания при пациенти с РА (Bilberg A et al., 2018), както и при болните с ПсА (McDonough E et al., 2014) жените споделят по-често за депресия и тревожност, отколкото мъжете.

5. Сравнителна статистика на болните в проучването

Направено е сравнение на получените резултати при двете групи болни – COVID-19 и ВСЗ.

Резултатите са представени в таблица и графика. Болните от COVID-19 са със значително по-високи стойности на острофазови показатели. Средните стойности на СУЕ при изследваните болни са почти три пъти по-високи при болни от COVID-19 в сравнение с болни от ВСЗ на антицитокринова терапия и над 10 пъти по-високи за CRP (табл. 6 и табл. 7).

Съществуват достъчно доказателства за асоциацията между нивото на CRP, близката и далечна прогноза на болните. Например средни стойности на CRP на изходно ниво над 100 mg/L в сравнение с под 40 mg/L се свързва с летален изход. Връзката е по-силна за нивата на CRP преди терминалното събитие, отколкото нивата на CRP при приемане (Parimoo A et al., 2021; Balta S et al., 2022).

Високи средни стойности на CRP в изследваната група болни, хоспитализирани с COVID-19, демонстрира степента на тежест на заболяването. Болните могат да се определят като такива с тежко протичащ COVID-19 и с лоша прогноза по отношение на преживяемостта (Parimoo A et al., 2021).

При болни от ВСЗ средните стойности както на CRP, така и на СУЕ са малко над горната референтна граница. Продължителното лечение с биологични медикаменти, насочени към ключови таргетни проинфламаторни цитокини (TNF α , IL6, IL17), оказва благоприятно въздействие върху възпалителния отговор при ВСЗ, потиска нивото на възпаление. Болните с адекватен отговор са с нормални стойности на острофазовите показатели и в частност на CRP. Те имат благоприятна прогноза по отношение на качество на живот.

Единични са случаите на болни от COVID-19, при които се е наложила хоспитализация и липсва ставна или мускулна болка. По-голяма част от тях имат различна по сила мускулна или ставна симптоматика, която за ставната болка е сравнима с тази при болни от ВСЗ, които провеждат адекватна антицитокринова терапия (44.68 vs 42.43, $p > 0,05$).

Между силата на ставната болка и стойностите на CRP се установява ниска права корелация както при болни от COVID-19 в стационарни условия, така и при болни от ВСЗ в амбулаторни условия, на антицитокринова терапия (табл. 33, табл. 34, фиг. 16). Ставната болка при тези две групи болни се определя значимо и от други фактори, извън степента на възпаление.

Таблица 33. Връзка между CRP и болката при болни от COVID-19

		CRP	Ставна болка	Мускулна болка
CRP	Pearson Correlation	1	.142*	.176**
	Sig. (2-tailed)		.029	.007
	N	234	234	234
Ставна болка	Pearson Correlation	.142*	1	.863**
	Sig. (2-tailed)	.029		.000
	N	234	234	234
Мускулна болка	Pearson Correlation	.176**	.863**	1
	Sig. (2-tailed)	.007	.000	
	N	234	234	234

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

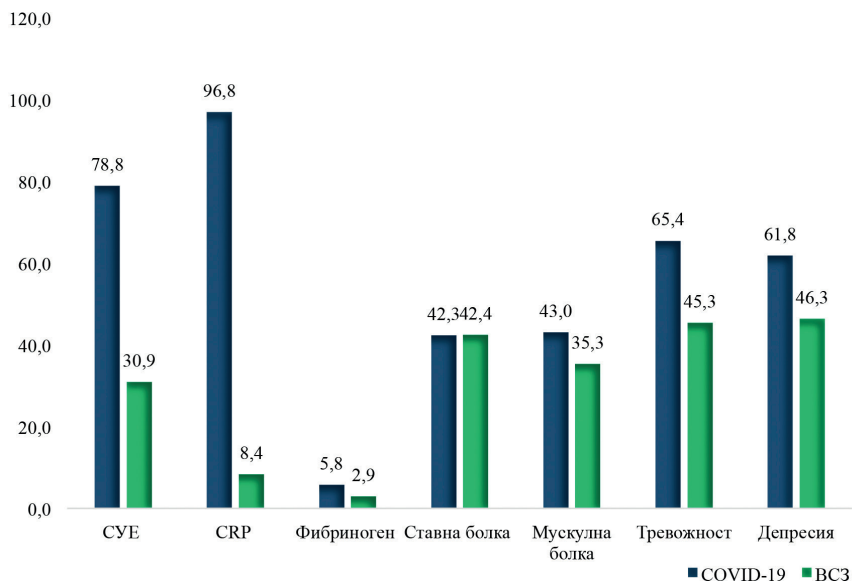
Таблица 34. Връзка между CRP и болката при болни от ВЗС

		CRP	Ставна болка	Мускулна болка
CRP	Pearson Correlation	1	.239**	.243**
	Sig. (2-tailed)		.006	.005
	N	130	130	130
Ставна болка	Pearson Correlation	.239**	1	.672**
	Sig. (2-tailed)	.006		.000
	N	130	130	130
Мускулна болка	Pearson Correlation	.243**	.672**	1
	Sig. (2-tailed)	.005	.000	
	N	130	130	130

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Таблица 34а. Сравнение между двете групи в изследването

Сравнителна статистика между групите			
	COVID-19 (n = 234)	BC3 (n = 130)	P value
СУЕ (mean ± SD)	78.78 ± 30.16	30.94 ± 27.29	< 0.001
CRP (mean ± SD)	96.81 ± 78.04	8.38 ± 21.06	< 0.001
Фибриноген (mean ± SD)	5.82 ± 1.75	2.93 ± 1.12	< 0.001
Ставна болка (mean ± SD)	42.36 ± 27.99	42.43 ± 21.37	NS
Мускулна болка (mean ± SD)	43.00 ± 28.32	35.32 ± 21.42	< 0.001
Скала за тревожност	65.38 ± 13.14	45.32 ± 8.59	< 0.001
Скала за депресия	61.82 ± 14.79	46.34 ± 9.27	< 0.001



Фигура 7. Средни стойности на показатели при болни от COVID-19 и BC3 – сравнително представяне

Намерена е сигнификантна разлика между стойностите на VAS-m между двете групи, като пациентите с COVID-19 споделят значително по-силна мускулна болка от тези с BC3 (43.00 vs 35.32, $p < 0.001$) (табл. 34а и фиг. 7).

Болни от ВСЗ на антицитокринова терапия имат предимно ставна болка, докато болни от умерено до тежък COVID-19 имат предимно мускулна болка. Тази разлика е съществена и разбираема в светлината на значителната разлика между двете групи заболявания и различията в техния патогенетичен механизъм.

При изследваните от нас две групи болни (първата с остра болка вследствие на тежка вирусна инфекция със SARS CoV-2 и другата с хронична болка вследствие на ВСЗ) се установява права корелация между силата на мускулната болка, от една страна, и стойностите на CRP (табл. 33 и табл. 34). Силата на мускулната болка, измерена със самооценъчна VAS при тези две групи болни, вероятно се определя от други фактори, извън степента на възпаление, изразена с CRP.

Според скалата на Zung средните стойности на депресивните нагласи са значително по-големи сред хоспитализираните болни от COVID-19 в сравнение с болните от ВСЗ на антицитокринова терапия. Установява се значителна разлика между средните стойности на SDS при пациентите с COVID-19 и при болни от ВСЗ (63.93 vs 46.34, $p < 0.001$). Тези стойности кореспондират с умерена депресия (от 60 до 69) според използваните скали.

Установените резултати допускат да се приеме, че болните от умерено до тежко протичащ и налагащ хоспитализация COVID-19 са с по-депресивни нагласи в сравнение с тези от ВСЗ на лечение с антицитокринови медикаменти.

По отношение на тревожността (SAS) се установяват същите тенденции. Болните от COVID-19 са значително по-тревожни от тези от ВСЗ (58.83 vs 45.32, $p < 0.001$).

Между възрастта на болните и оценките от направените самооценъчни скали също се установи зависимост при болните от COVID-19. Корелационната зависимост е умерена право пропорционална (табл. 35) между възрастта, от една страна, и VAS за оценка на мускулна и ставна болка, така и със скалите за оценка на тревожност и депресия. По-възрастните болни от COVID-19 са по-склонни да имат по-силно изразена ставна и мускулна болки, да са по-тревожни и склонни към депресия.

Предвид високата средна възраст (съответно 63.74) на изследваните COVID-19 болни, възможно е това да е един от факторите, които водят до високи резултати на всички самооценъчни инструменти – за болка и за нарушения в настроението. По литературни данни с напредване на възрастта нараства и степента на депресия и тревожност (Akincigil A et

al., 2011) и пациентите с доказано нарушение на настроението споделят по-често за наличие на хронична болка (Dersh J et al., 2002).

Таблица 35. Корелация между възрастта на пациентите и самооценъчните инструменти в изследването при болни от COVID-19

		Възраст	Скала за депресия	Скала за тревожност	Ставна болка	Мускулна болка
Възраст	Pearson Correlation	1	0.525**	0.394**	0.371**	0.345**
	P value		0.000	0.000	0.000	0.000
	N	234	234	234	234	234

** Корелацията е сигнификантна при ниво 0.01 (2-tailed)

Най-висока позитивна корелационна зависимост с възрастта имат оценката от скалата за депресия (SDS) и от скалата за тревожност (SAS). Корелацията между възраст и болкови изживявания подобно на тази с психо-емоционалните преживявания е умерена позитивна. Възрастта на болните се асоциира по-добре с тревожно-депресивните преживявания в сравнение с болковите усещания при COVID-19 хоспитализирани болни. Тези резултати са в синхрон с известните в литературата. Съвсем скорошно проучване установи, че COVID-19 е свързан с по-лошо психично здраве във всички възрастови групи, с някои доказателства за по-силни асоциации при хора на възраст 50 години и повече. Тези данни могат да бъдат интерпретирани като възможност по-възрастните хора да са по-склонни да боледуват от по-тежки форми на COVID-19 и потенциално също да страдат от по-голямо безпокойство относно инфекцията поради възрастта си и по-голямата вероятност от съществуващи здравословни проблеми (Thompson EJ et al., 2022).

Болните от COVID-19 с депресивни нагласи изпитват по-силни ставни и мускулни болки. Установи се права корелационна зависимост между степента на депресивна нагласа и силата на ставната и мускулна болка, която е налична при болни от COVID-19 ($r = 0.692$, $r = 0.665$ респективно $p < 0.001$). Права корелационна зависимост между степента на тревожност и силата на ставна и мускулна болка е налична при болни от COVID-19 ($r = 0.677$, $r = 0.647$, респективно $p < 0.001$) (табл. 36).

Таблица 36. Корелация между възрастта на пациентите и самооценъчните инструменти в изследването при болни от COVID-19

		Възраст	Скала за депресия	Скала за тревожност	Ставна болка	Мускулна болка
Възраст	Pearson Correlation	1	0.525**	0.394**	.371**	.345**
	P value		0.000	0.000	0.000	0.000
	N	234	234	234	234	234
Скала за депресия	Pearson Correlation	0.525**	1	0.876**	0.692**	0.665**
	P value	.000		.000	.000	.000
	N	234	234	234	234	234
Скала за тревожност	Pearson Correlation	.394**	.876**	1	0.677**	0.647**
	P value	0.000	0.000		0.000	0.000
	N	234	234	234	234	234
Ставна болка	Pearson Correlation	.371**	.692**	.677**	1	.863**
	P value	.000	.000	.000		.000
	N	234	234	234	234	234
Мускулна болка	Pearson Correlation	.345**	.665**	.647**	.863**	1
	P value	.000	.000	.000	.000	
	N	234	234	234	234	234

** Корелацията е сигнификантна при ниво 0.01 (2-tailed)

При изследваните в този дисертационен труд болни от COVID-19 е установена значима умерена към силна права корелационна зависимост между степента на депресия и тревожност, от една страна, и силата на болката за двата изследвани болкови феномена – миалгии и артралгии, от друга ($r = 0.692$; 0.665 респективно, $p < 0,001$) (табл. 37).

Таблица 37. Корелация между SDS и SAS скорове и VAS за мускулна и ставна болка в COVID-19 група

		Скала за депресия	Скала за тревожност	VAS – Ставна болка	VAS – Мускулна болка
Скала за депресия	Pearson Correlation	1	0.876**	0.692**	0.665**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000
	N	234	234	234	234
Скала за тревожност	Pearson Correlation	.876**	1	.677**	.647**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000
	N	234	234	234	234
VAS – ставна болка	Pearson Correlation	.692**	0.677**	1	0.863**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000
	N	234	234	234	234
VAS – мускулна болка	Pearson Correlation	.665**	.647**	.863**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	
	N	234	234	234	234

** Корелацията е сигнификантна при ниво 0.01 (2-tailed)

Степента на депресия и тревожност (SDS и SAS) определят половината вариация на показателя ставна болка – R square 50.0% (табл. 39) и почти половината вариация на показателя мускулна болка – R square 46.0% при болни от COVID-19 (табл. 41).

Таблица 38. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за ставна болка в COVID-19 група

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-43.880	5.842		-7.511	.000
	Скала за депресия	1.008	.229	.425	4.407	.000
	Скала за тревожност	.811	.257	.304	3.151	.002

a. Dependent Variable: ставна болка

Таблица 39. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за ставна болка в COVID-19 група

Ставна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.707 ^a	0.500	0.496	19.8775

a. Predictors: (Constant), скала за тревожност, скала за депресия

Таблица 40. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за мускулна болка (в COVID-19 група)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-40.561	6.143		-6.603	.000
	Скала за депресия	1.006	0.241	0.419	4.180	.000
	Скала за тревожност	0.754	0.271	0.280	2.787	.006

a. Dependent Variable: мускулна болка

Таблица 41. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за мускулна болка (в COVID-19 група)

Мускулна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.678 ^a	.460	.455	20.9016

a. Predictors: (Constant), скала за тревожност, скала за депресия

От друга страна, при пациентите със SARS-CoV-2 не установихме сигнификантна зависимост (при ново на значимост $p < 0.01$) на двата изследвани болкови феномена – артралгии и миалгии, нито с показателите на възпаление, нито с тромбогенните маркери (табл. 42 и табл. 44).

Таблица 42. Регресионен анализ на показателите на възпаление и тромбогенните маркери за VAS за ставна болка (в COVID-19 група)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	39.066	3.489		11.196	.000
	CRP	.052	.025	.146	2.059	.041
	Фибриноген	-.371	1.051	-.023	-.353	.724
	Феритин	.001	.001	.059	.861	.390
	Лактат дехидрогеназа	-.002	.004	-.046	-.663	.508
	D-dimer	-.024	.022	-.075	-1.119	.264

a. Dependent Variable: ставна болка

Съответно всички тези показатели (предиктори) определят едва около 4% от вариацията на двата болкови показателя – за ставната болка – некоригиран R square 3.5%, коригиран 1.4% (табл. 43), за мускулната болка – некоригиран R square 4.4%, коригиран 2.3% (табл. 45).

Таблица 43. Регресионен анализ на показателите на възпаление и тромбогенните маркери за VAS за ставна болка (в COVID-19 група)

Ставна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.188 ^a	.035	.014	27.7952

a. Predictors: (Constant), D-dimer, фибриноген, лактат дехидрогеназа, феритин, CRP

Таблица 44. Регресионен анализ на показателите на възпаление и тромбогенните маркери за VAS за мускулна болка (в COVID-19 група)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	37.623	3.514		10.707	.000
	CRP	.062	.026	.172	2.437	.016
	Фибриноген	-.098	1.063	-.006	-.092	.927
	Феритин	.001	.001	.045	.658	.511
	Лактат дехидрогеназа	-.001	.004	-.010	-.147	.883
	D-dimer	-.021	.022	-.066	-.981	.327

a. Dependent Variable: мускулна болка

Таблица 45. Регресионен анализ на показателите на възпаление и тромбогенните маркери за VAS за мускулна болка (в COVID-19 група)

Мускулна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.210 ^a	.044	.023	27.9899

a. Predictors: (Constant), D-dimer, фибриноген, лактат дехидрогеназа, феритин, CRP

5.1. Група на болни с ВСЗ

Същите анализи за връзка между оценката по SDS и SAS, както и данните от възпалителните маркери, от една страна, и оценката на мускулната и ставна болка (VAS), от друга, при пациенти с възпалително ставно заболяване и хронична болка показват различни резултати (табл. 46). Тези резултати подлежат на различни анализи.

Таблица 46. Корелация между SDS и SAS скорове и VAS за мускулна и ставна болка (в група с ВСЗ)

		Скала за депресия	Скала за тревожност	Ставна болка	Мускулна болка
Скала за депресия	Pearson Correlation	1	.693**	.349**	.231**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.008
	N	130	130	130	130
Скала за тревожност	Pearson Correlation	.693**	1	.248**	.189
	Sig. (2-tailed)	.000		.004	.031
	N	130	130	130	130
Ставна болка	Pearson Correlation	.349**	.248**	1	.672**
	Sig. (2-tailed)	.000	.004		.000
	N	130	130	130	130
Мускулна болка	Pearson Correlation	.231**	.189	.672**	1
	Sig. (2-tailed)	.008	.031	.000	
	N	130	130	130	130

** Корелацията е сигнификантна при ниво 0.01 (2-tailed)

Самооценката по скалата за депресия (SDS) показва значима умерена корелация със самооценката на ставна болка и в същото време слаба зависимост със силата на болката в мускулите (табл. 46). Степента на тревожност (SAS) показва значима, но слаба корелация със самооценката на ставна болка и никаква корелация с мускулната болка (табл. 46).

Само между 12.2% и 10.8% от измененията в силата на ставната болка могат да се обяснят с изменения в тревожните и депресивни нагласи у болни от ВС, на антицитокринова терапия. По-съществен дял от измененията в ставната болка при тези болни се дължи на други фактори.

Таблица 47. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за ставна болка (в контролна група)

Коефициенти ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.907	10.078		.487	.627
	Скала за депресия	.980	.332	.341	2.954	.004
	Скала за тревожност	.037	.359	.012	.102	.919

a. Dependent Variable: ставна болка

Таблица 48. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за ставна болка в група болни с ВСЗ

Ставна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.349 ^a	.122	.108	20.1834

a. Predictors: (Constant), Скала за тревожност, скала за депресия

Таблица 49. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за мускулна болка в група болни с ВСЗ

Коефициенти ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	8.551	10.479		.816	.416
	Скала депресия	.554	.345	.192	1.607	.111
	Скала тревожност	.174	.373	.056	.466	.642

a. Dependent Variable: мускулна болка

Само около 4% от измененията в силата на мускулна болка при болни от ВСЗ се дължи на изменения в тревожността и депресивните нагласи. Останалите по-голям дял промени се обясняват с други фактори при тези болни.

Таблица 50. Регресионен анализ на SDS и SAS скорове и VAS за мускулна болка в група болни с ВСЗ

Мускулна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.234 ^a	.055	.040	20.9865

a. Predictors: (Constant), скала за тревожност, скала за депресия

Показателите от оценките по SDS и SAS определят много по-малка част от вариацията на показателите ставна болка (R square 12.2%) (табл. 48) и мускулна болка (R square 5.5%) (табл. 50) в сравнение с групата на COVID-19 пациенти. По отношение на мускулната болка нито оценката по SDS, нито оценката по SAS имат сигнификантна предиктивна стойност (табл. 49), а за ставната болка само SDS има сигнификантна предиктивна стойност (табл. 47).

Възпалителните показатели, изследвани при пациентите в групата с ВСЗ и тяхната връзка с оценките за мускулна и ставна болка, са представена в таблици (табл. 51 и табл. 53).

Таблица 51. Регресионен анализ на показателите на възпаление и VAS за ставна болка в група болни с ВСЗ

Коефициенти ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	36.059	5.493		6.564	.000
	CRP	.151	.108	.149	1.398	.165
	Фибриноген	.501	2.256	.028	.222	.825
	СУЕ	.118	.092	.150	1.285	.201

a. Dependent Variable: ставна болка

Таблица 52. Регресионен анализ на показателите на възпаление и VAS за ставна болка в група болни с ВСЗ

Ставна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.279 ^a	.078	.056	20.7642

a. Predictors: (Constant), СУЕ, CRP, фибриноген

Таблица 53. Регресионен анализ на показателите на възпаление и VAS за мускулна болка в група болни с ВСЗ

Коефициенти ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	41.117	5.498		7.479	.000
	CRP	.358	.108	.352	3.311	.001
	Фибриноген	- 2.527	2.258	- .139	- 1.119	.265
	СУЕ	- .045	.092	- .057	- .489	.626

a. Dependent Variable: мускулна болка

Таблица 54. Регресионен анализ на показателите на възпаление и VAS за мускулна болка в група болни с ВСЗ

Мускулна болка (VAS 100 mm)				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.284 ^a	.081	.059	20.7802

a. Predictors: (Constant), СУЕ, CRP, фибриноген

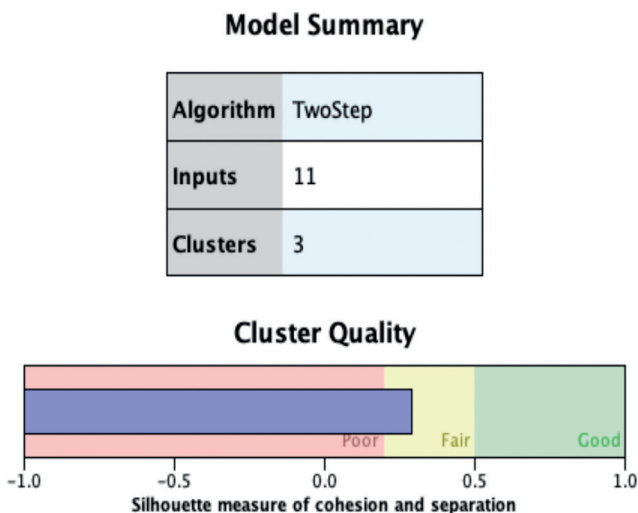
Единствената отчетена сигнификантна значимост като предиктор в тази група е между CRP и самооценката за мускулна болка.

Съответно възпалителните показатели (предиктори) определят около 8% от вариацията на двата болкови показателя – за ставната болка – R square 7.8% (табл. 52), за мускулната болка – R square 8.1% (табл. 54).

Това е около 2 пъти повече в сравнение с пациентите с COVID-19, но показателите отново са ниски. Трябва да бъде отчетено, че пациентите в групата са с ВСЗ и хронична болка провеждат адекватно, съвременно лечение с биологични препарати и като цяло оценката им за болка е много по-ниска в сравнение с COVID-19 групата.

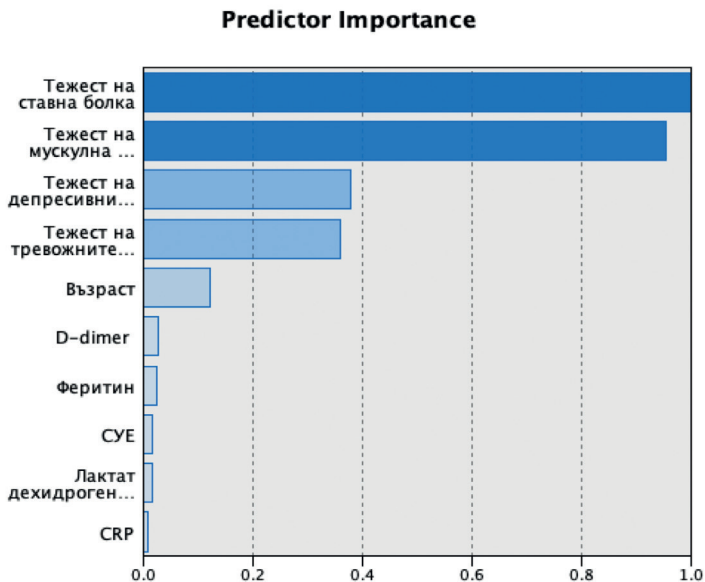
6. Клъстерен анализ на изследваната група COVID-19 пациенти

Групирането на оценката от самооценъчните инструменти според тежестта и препоръчаните норми позволява използването на клъстерен анализ. С приемлива надеждност според кохезия и сепарация (Фиг. 8) клъстерният анализ разделя групата на пациентите с COVID-19 на три клъстера (Фиг. 9).



Фигура 8. Модел на клъстерен анализ (COVID-19 група)

При оформянето на клъстерите с най-голяма предикторна стойност са всички самооценъчни инструменти – тежестта на ставната болка, тежестта на мускулната болка, тежестта на тревожност и депресия, докато възрастта на пациентите и всички възпалителни маркери имат по-ниска предикторна стойност (граф. 5).



Графика 5. Предикторна стойност на показателите в клъстерния модел

Clusters

Input (Predictor) Importance



Cluster	1	3	2
Label	Клъстер 1	Клъстер 3	Клъстер 2
Description	Характеристика: Лека ставна и мускулна болка, Липсващи или леки депресивни симптоми, Леки тревожни симптоми, Пониска възраст в извадката. Ниск...	Характеристика: Умерена ставна болка, Умерена мускулна болка, Тежка депресивна симптоматика, Умерени тревожни симптоми, Висока възраст в извадката. Висок...	Характеристики: Лека ставна болка, Умерена мускулна болка, Лека до умерена тревожност и депресия, млада възраст за извадката, Високи възпалителни ...
Size	43.6% (102)	43.6% (102)	12.8% (30)
Inputs	Тежест на ставна болка Лека болка (100.0%)	Тежест на ставна болка Умерена болка (59.8%)	Тежест на ставна болка Лека болка (76.7%)
	Тежест на мускулна болка Лека болка (100.0%)	Тежест на мускулна болка Умерена болка (47.1%)	Тежест на мускулна болка Няма болка (40.0%)
	Тежест на депресивните симптоми 2.03	Тежест на депресивните симптоми 3.39	Тежест на депресивните симптоми 2.20
	Тежест на тревожните симптоми 1.84	Тежест на тревожните симптоми 2.90	Тежест на тревожните симптоми 1.93
	Възраст 61.07	Възраст 69.06	Възраст 54.77
	D-dimer 1.07	D-dimer 2.26	D-dimer 45.29
	Феритин 1,011.99	Феритин 984.03	Феритин 2,256.82
	СУЕ 74.56	СУЕ 83.15	СУЕ 78.27
	Лактат дехидрогеназа 635.32	Лактат дехидрогеназа 694.49	Лактат дехидрогеназа 851.00
	CRP 88.99	CRP 103.70	CRP 100.00
	Фибриноген 5.91	Фибриноген 5.66	Фибриноген 6.08

Фигура 9 Клъстери в COVID-19 група

Характеристики на отделните кълъстери:

1. Кълъстер 1 (43.6% от групата) е представен със:
 - Предимно лека ставна и мускулна болка
 - Липсващи или леки депресивни симптоми
 - Предимно леки тревожни симптоми
 - По-ниска възраст в извадката (средна възраст от 61.07 години при средна за групата 63.74)
 - Ниски възпалителни показатели

2. Кълъстер 2 (12.8% от групата) е представен със:
 - Лека ставна болка
 - Лека към умерена мускулна болка
 - Лека до умерена тревожност
 - Лека до умерена депресия
 - Млада възраст за извадката (средна възраст от 54.77 години)
 - Високи възпалителни показатели

3. Кълъстер 3 (43.6% от групата) е представен със:
 - Умерена към силна ставна болка
 - Умерена към силна мускулна болка
 - Тежка депресивна симптоматика
 - Умерени тревожни симптоми
 - Висока възраст в извадката (средна възраст от 69.06 години при средна за групата 63.74)
 - Високи възпалителни показатели

Кълъстерният анализ може да има чисто практическо приложение, като позволява да бъдат разгледани отделните кълъстери като групи пациенти в извадката с COVID-19, които имат различна клинична презентация и биха изисквали различен подход в терапевтичния процес.

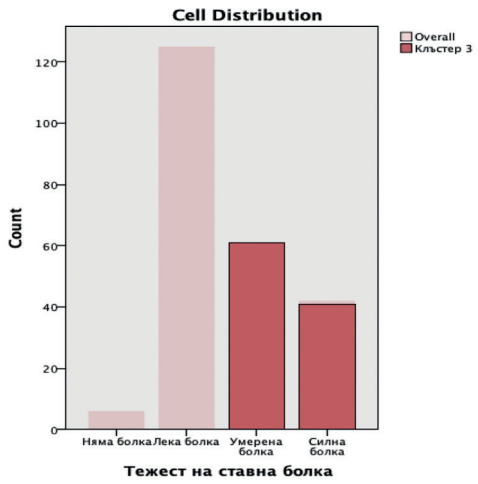
Първият кълъстер, който е малко по-малко от половината извадка, са пациенти, които на практика нямат никаква изразена находка – нито болкова, нито тревожна и депресивна, като имат умерена лабораторна находка спрямо цялата извадка. В първоначалния дизайн на проучването не е заложено събиране на данни за сатурация и соматични оплаквания, като задух например. По тази причина може само да се спекулира защо на практика тези пациенти са лекувани в стационарни условия. Разбира се,

оценените сравнително ниски резултати от възпалителните показатели са ниски за извадката, т.е. не говорим за нормални резултати (средни стойности на СУЕ – 74.6 и на CRP – 88.7).

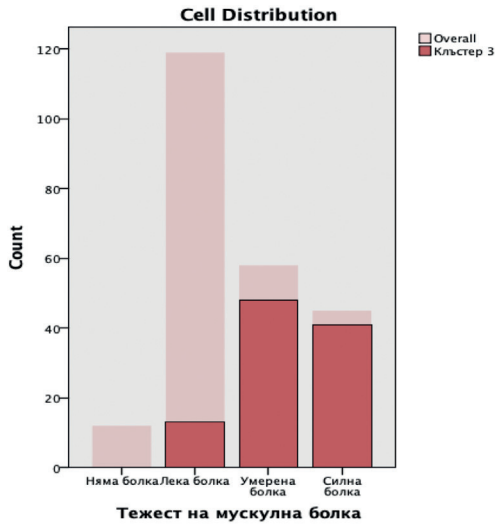
Вторият клъстер е по-малък – 30 пациенти, средна възраст 55 години, при които има много високи възпалителни показатели на фона на лека до умерена тревожност и депресия и умерена мускулна болка. Млади за извадката пациенти с изразена клиника на вирусното заболяване, които изискват соматично клинично или интензивно наблюдение и лечение.

Третият клъстер е най-интересната находка в рамките на проведеното проучване. Той включва почти половината пациенти с COVID-19 (43.6%). Това са пациенти с най-високата средна възраст за извадката – около 70 години, които споделят умерена към силна мускулна и ставна болка на фона на самооценени тежки депресивни и умерено тежки тревожни симптоми. Стойностите на възпалителните показатели не се различават статистически значимо от тези на пациентите в Клъстер 1. Това са пациенти, при които в клиничната практика задължително трябва да бъдат провеждани психологични интервенции или психиатрично лечение. Много изследвания са проведени в световен мащаб, показващи психологичните нагласи в общата популация във връзка с COVID-19 пандемията. Много малко обаче са проучванията, показващи тези нагласи и психичните симптоми в клиничната популация на пациенти с COVID-19. Високата възраст, наличието на коморбидност, изразената тревожност и депресия (свързани с публикуваните данни за висока смъртност в тази възрастова група) определят тежкото протичане при пациентите в този клъстер.

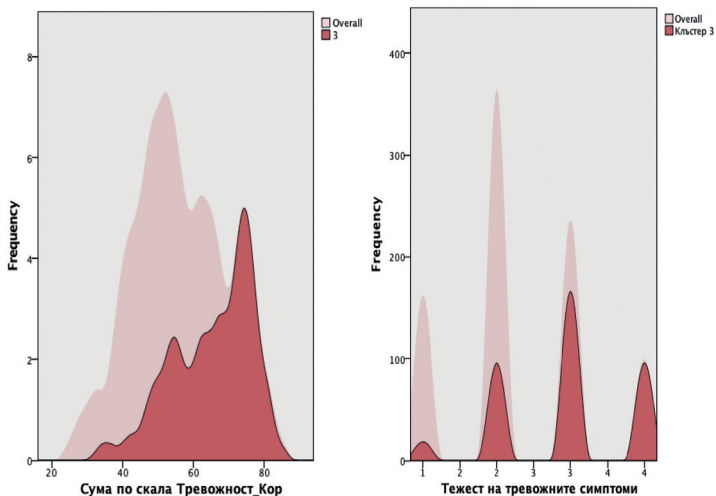
Клъстер 3 – характеристики и дистрибуция на отделните показатели спрямо цялата група пациенти с COVID-19:



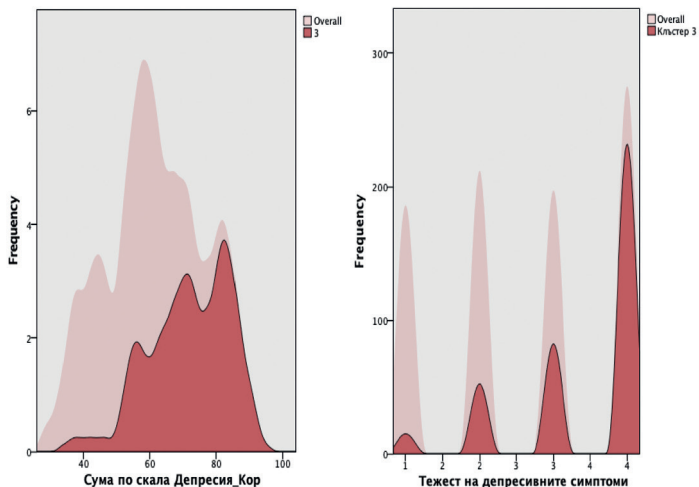
Графика 6. Тежест на болките симптоми в Клъстер 3 на група COVID-19 пациенти



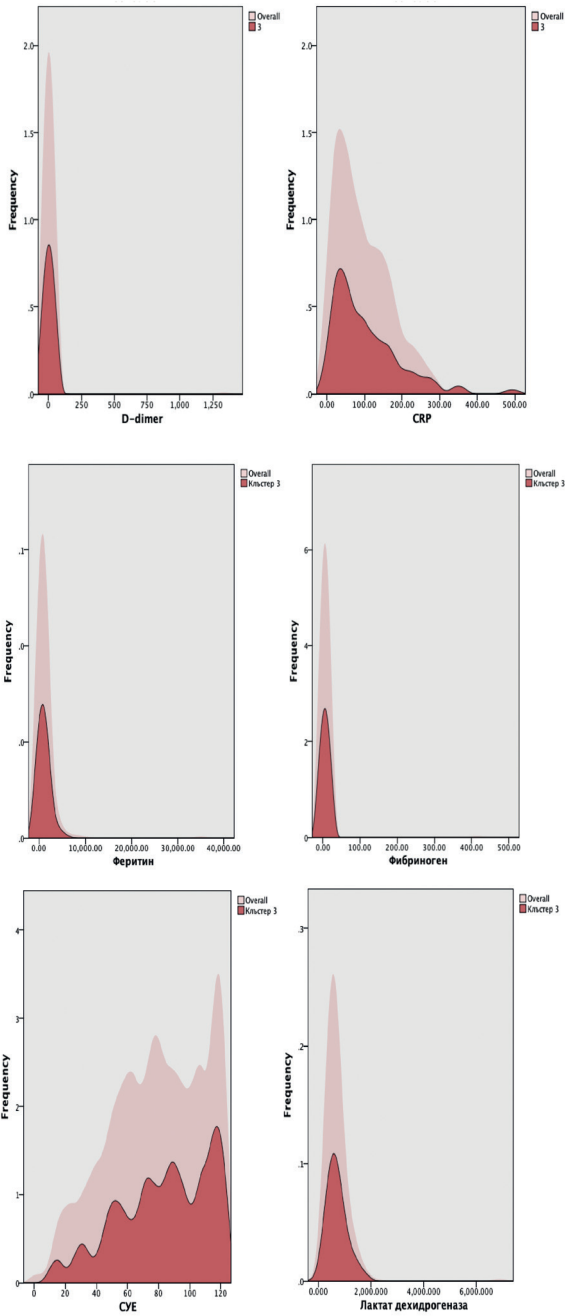
Графика 7. Самооценка на тревожните симптоми в Клъстер 3 на група COVID-19 пациенти



Графика 8. Самооценка на депресивните симптоми в Клъстер 3 на група COVID-19 пациенти



Графика 9. Дистрибуция стойности на лабораторните показатели в Клъстер 3 на група COVID-19 пациенти спрямо цялата група



Резултатите от клъстерния анализ могат да намерят пряко приложение в клиничната практика. Изследването за нарушения на настроението и сила на болката може да се приложи като скринингов метод на пациентите в т. нар. „рисковата група” – полиморбидни, в напреднала възраст, с тежко протичащо заболяване, осигурявайки тези пациенти рано и своевременно да се насочват към съответния специалист за последващо психологично или психиатрично лечение. Това би помогнало за подобряване на качеството на живот при тези пациенти.

VI. ОБСЪЖДАНЕ И ДИСКУСИЯ

Мускулно-скелетните болкови феномени са една от най-честите клинични манифестации при COVID-19. Могат да се наблюдават като индивидуална проява на заболяването или в контекста на симптоми от други органи и системи. Често са една от първите прояви на заболяването. Болката е съвкупен резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Невинаги възприемането на болката е пропорционално на интензитета на увреждане на тъканите или на нежелания стимул. Последвалите проучвания показват, че интензитетът на мускулната болка не корелира с тежестта на протичане на COVID-19 при пациентите.

Болката може да доведе до психо-емоционални прояви при пациентите, като е известно, че острата болка често предизвиква безпокойство (анксиозност), докато хроничната болка е по-вероятно да доведе до депресия. Възможна е и обратната връзка, депресията от своя страна може да причини необичайно възприемане и модулация на болката, с повишен риск от развитие на хронична болка.

Резултатите от настоящото проучване ясно показват, че болните от умерено до тежко протичащ COVID-19 изпитват ставно-мускулна болка. Установената сила на мускулните и ставни болки чрез средни стойности на VAS е значително над общоприетата норма до 4 мм и може да се определи като „умерена“ болка. Мускулно-ставната болка при болни от COVID-19 в значителна степен се определя и от психо-емоционалните нагласи на болните, като степента на тревожност (анксиозност) и депресия пряко и значимо корелират със силата на болката. Комбинирането на двата показателя – тревожност и депресия, до голяма степен определя вариацията на мускулно-ставната болка, съответно 50.8% от ставната болка и 45.9% от вариацията на мускулната болка. Тези резултати са сходни с до момента проведените изследвания за влиянието на нарушенията на настроението върху интензитета на болката.

От друга страна, степента на системното възпаление не винаги е сигурен маркер за силата на болковата симптоматика при пациентите с мускулно-скелетно ангажиране при COVID-19. Нашите резултати също не показват асоциация между нивото на острофазовите показатели и силата на мускулно-ставната болка при болни с умерено или тежко протичащ COVID-19.

Друг съществен фактор, оказващ влияние върху възприемането на болката, е възрастта на пациентите. Известно е, че с напредването на възрастта се покачва рискът от депресия и тревожност, особено когато са свързани със заболяване, което води до намаляване на прага на болката и променя нейното възприемане. Трябва да се отбележи, че хроничната болка се появява значително по-често при по-възрастното население, като знаем, че тази група пациенти е с по-висок риск от развитие на тежка форма на COVID-19. При интерпретацията на получените от нас резултати е необходимо да се има предвид, че болните на възраст над 60 год. представляват значително по-голям дял от по-младите в изследваната група (63.3%). Този факт сам би могъл да обясни по-високото ниво на тревожност и депресивност, особено при добавяне на наличната COVID-19 болест.

Важен фактор е и половото различие, което оказва влияние както върху възприемането и тежестта на болката, така и върху повлияването и от провежданата терапия с аналгетични медикаменти.

Въпреки че в изследваната група болни от COVID-19 не се намери полово превалиране, жените съобщават за значително повече болка в сравнение с мъжете. Намерена е значителна разлика между средните стойности на VASm и VASa при мъже и жени (10.2 mm и 9.9 mm респективно).

Оценката на депресивните и тревожни симптоми, оценката за ставна и мускулна болка и възрастта позволяват формирането на субгрупа от пациентите с COVID-19, лекувани в стационарни условия, която има нужда от специфични психологични интервенции или психиатрично лечение. Наличието на социална подкрепа при тази група подпомага допълнително процеса на тяхното лечение. В настоящото проучване приложеният клъстерен анализ показва, че подобна субгрупа от пациенти с COVID-19 съставлява почти половината от цялата извадка. Изследването за нарушения на настроението и сила на болка може да се приложи като скринингов метод на пациентите в „рисковата група” – полиморбидни, в напреднала възраст, с тежко протичащо заболяване, осигурявайки тези пациенти рано и своевременно да се насочват към съответния специалист за по-нататъшно психологично или психиатрично лечение.

VII. ИЗВОДИ

1. Болните от COVID-19, включени в изследваната извадка, са на средна възраст над 65 години, с високи острофазови показатели, изразени болкови симптоми и значителни психоемоционални тревожно-депресивни нагласи.
 - 1.1. Всички пациенти с COVID-19, включени в изследването, имат ставна или мускулна болка. Оценката на болката с VAS показва че само 2.6% от болните нямат ставна и 5.1% нямат мускулна болка. Всички останали пациенти в извадката имат както ставна, така и мускулна болка.
 - 1.2. При пациентите с COVID-19 мускулната болка леко превалява над ставната болка (VAS-м= 43,0 мм vs. VAS-а = 42,36 мм). В изследваната група на пациенти с ВСЗ ставната болка е по-силна от мускулната (VAS-м=35,32 мм и VAS-а = 42.43 мм).
 - 1.3. Болковите преживявания в изследваната популация на пациенти с COVID-19 се свързват със:
 - Възрастта – с напредване на възрастта пациентите оценяват по-силно болковите усещания;
 - Тревожно-депресивните нагласи – по-тревожните и депресивни пациенти оценяват по-високо болката. Резултатите ни показаха, че тревожните и депресивните симптоми при пациентите с COVID-19 определят на практика половината от вариацията на усещането за болка;
 - Пол – всички направени анализи и в двете групи показват, че жените оценяват както болката, така и тревожно-депресивните нагласи по-тежко спрямо мъжете.
 - 1.4. Болката от ставен и мускулен произход в изследваната група на болни не корелира със:
 - Нивото на острофазовите показатели:
 - СУЕ, CRP, фибриноген, феритин, LDH
 - Тромботичните биомаркери:
 - D-димерСпоред направените анализи всички тези показатели определят едва около 4% от вариацията на двата болкови показателя.

За групата болни с ВСЗ този процент е по-голям – острофазовите и тромбогенните предиктори определят около 8% от вариацията на болката.

- 1.5. Тежестта на ставна и мускулна болка при COVID-19 болни може да се използва успешно за формиране на субгрупи от пациенти, инфектирани с SARS-CoV-2, при които е необходим специфичен терапевтичен подход.
 - Умерена към силна ставна и мускулна болка се свързва със:
 - тежко проявени депресивни и умерено тежки тревожни прояви;
 - с по-висока възраст;
 - с високи стойности на D-dimer;
 - стойност (средна) на CRP >100 mg/L.
 - необходимост от психологични интервенции
- 1.6. При интерпретация на резултати от VAS е необходимо да се имат предвид изменения в психоемоционалните нагласи при болни от COVID-19, защото те се явяват като съществена част от субективната оценка на болката.
2. Направените анализи позволяват да се определи клинично значима субгрупа на пациенти с COVID-19, при която е необходимо прилагане на специфичен терапевтичен подход.
3. Всички получени резултати потвърждават първоначално заложената хипотеза на проучването, че болковите синдроми се влошават от наличието на тревожни и депресивни симптоми, от една страна, и се повлияват съществено от възрастта и пола на пациента, от друга.
4. Макар и използвани за сравнение в проучването, при пациентите от групата на ВСЗ бяха събрани множество данни относно болката, степента на изразеност на тревожност и депресия. Тези данни могат да бъдат използвани за последващи анализи и интерпретация при бъдеща работа.

VIII. ПРИНОСИ

1. Приноси с оригинален характер

1. Разглеждат се и се анализират болни с ревматологични прояви при COVID-19 – тяхната демографска характеристика, оценка на лабораторната и клинична болестна активност и оценка на психоемоционалния статус.
2. Анализирана е зависимостта на болката от показателите за възпаление, тромбогенните биомаркери и психо-емоционалните нагласи при хоспитализирани пациенти с COVID-19 и пациенти с ВСЗ.
3. Разглежда се комплексно острата и хронична болка и се предприема различен подход в оценката и независимо от възпалителната активност.
4. Предложени бяха насоки (алгоритъм), с които да се провежда успешен скрининг на пациентите в „рисковата група” – полиморбидни, в напреднала възраст, с тежко протичащо заболяване, осигурявайки тези пациенти рано и своевременно да се насочват към съответния специалист за психологично или психиатрично консултиране/лечение.

2. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се връзката между острофазовите показатели и нивото на оценка на болестната активност.
2. Потвърждава се, че оценката на болката зависи от половото разпределение
3. Потвърждава се, че възрастта има съществено влияние при оценката на болката
4. Потвърждава се, че психо-емоционалното състояние на пациента пряко влияе върху и определя силата на мускуло-скелетните болкови изяви.

IX. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Проучването има своите недостатъци. Не са анализирани данни относно придружаващите COVID-19 заболявания в изследваната популация. Те биха могли да окажат влияние както върху интензитета на болката, така и върху психо-емоционалния статус на болните. Също така не са взети предвид и разликите в терапевтичните алгоритми, на които са подложени пациентите, като медикаментите също биха могли да окажат влияние върху психосоматичния статус на пациентите (като прилагането на високи дози кортикостероиди). Друг недостатък, който отчитаме, е, че пациентите са оценени едновременно, т.е. липсва наблюдение след де-хоспитализацията, за да се установи до каква степен пациентите развиват остатъчна симптоматика (мускулно-ставна и/или психоемоционална). На последно място като недостатък се отчита липсата на оценка на качеството на живот при тези пациенти. Всички тези слаби страни на настоящата научна работа дават основание за бъдещи научни изследвания, които биха осветлили в по-голяма дълбочина и биха дали по-голяма яснота за ролята на психо-емоционалното състояние и чувството на болка, както и различни фактори, от които тя се определя.

Х. ПУБЛИКАЦИИ

Научни публикации, свързани с дисертационния труд

- Мускулно-ставна болка при болни от COVID-19, Богданова-Петрова С., списание Ревматология XXX, бр. 2, 2022 г., 3-17
- Типове болка при COVID-19 и особености на патогенетичните молекулни механизми – литературен обзор, Богданова-Петрова С., Т. Шивачева, Цв. Георгиев, П. Петров, списание Ревматология XXX, бр.4, 2022 г., 28–40

Участие в научни форуми с доклади и съобщения у нас и в чужбина

- Clinical manifestations of COVID-19 concerning the rheumatologist, Georgiev.Ts, Bogdanova-Petrova.S, Dimitrov.S, Hristova.S, Gerganov.G, Shivacheva.T, Rheumatology (Bulgaria); 29(2):20, 2021.
- COVID-19-induced sarcoidosis granulomas, Sv Hristova, D Simeonova, S Dimitrov, Ts Georgiev, S Bogdanova-Petrova, G Gerganov, T Shivacheva, Rheumatology (Bulgaria); 29(2):23, 2021.
- Musculoskeletal pain as a part of the rheumatic spectrum in COVID-19, S Bogdanova-Petrova, T Georgiev, S Dimitrov, S Hristova, T Shivacheva, EULAR 2022, Annals of the Rheumatic Diseases, 81 (Suppl 1), 1688-1689, AB1143.
- Spectrum of rheumatic manifestations in Covid 19, S.Bogdanova-Petrova, P505, WCO IOF-ESCEO 2022, abstract book, 2022.
- Corelation between musculoskeletal pain and emotional state in covid-19 patients, S. Bogdanova-Petrova, P506, WCO IOF-ESCEO 2022, abstract book, 2022.
- Корелация на мускулно-скелетната болка с тревожно-депресивните симптоми при пациенти с COVID-19, С. Богданова, Ц.Георгиев, Т.Шивачева, списание Ревматология XXIX, приложение, 2022
- AB1163 Attitudes and hesitancy in patients with inflammatory rheumatic diseases towards SARS-CoV-2 vaccination: a single-center study from Bulgaria, T Georgiev, R Moraliyska, S Bogdanova-Petrova, G Gerganov, P Kabakchieva, S Dimitrov, S Hristova, T Shivacheva, Annals of the Rheumatic Diseases, 81 (Suppl 1), 1697–1698.

- Eosinophils and COVID-19-clinical case of COVID-19 infection in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Dimitrov.S, Hristova.S, Simeonova.D, Georgiev.Ts, Bogdanova-Petrova.S, Gerganov.G, Shivacheva.T, *Rheumatology (Bulgaria)*; 29(2):48, 2021.
- POS1224 Rheumatic manifestations in COVID-19 patients - single-center experience amidst the pandemic, S. Bogdanova-Petrova, T. Georgiev, G. Gerganov, S. Hristova, S. Dimitrov, T. Shivacheva, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80 (Suppl 1), 2021, 869