



**Медицински университет - Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина”
Катедра “Вътрешни болести”
УНС „Гастроентерология, хепатология и хранене“**

д-р Антония Йорданова Атанасова

**КЛИНИЧНА ОЦЕНКА НА ПАЦИЕНТИТЕ С
ЯЗВЕН КОЛИТ – СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”

Научен ръководител:
Проф. д-р Искрен Андреев Коцев, д.м.н.

Официални рецензенти:
Проф. д-р Симеон Стойнов, д.м.н
Доц. д-р Пламен Пенчев, д.м.

Варна, 2014

Дисертационният труд съдържа 225 страници, включващи 21 таблици и 60 фигури. Цитирани са 325 литературни източници, от които 37 на кирилица и 288 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по Вътрешни болести при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна на 18.07.2014

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на от часа в, на открито заседание на Научното жури.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение.....	7
2. Цел и задачи.....	7
3. Методика и организация на изследването.....	8
4. Резултати и обсъждане.....	17
5. Заключение.....	75
6. Изводи.....	77
7. Приноси.....	78
8. Публикации, свързани с дисертационния труд.....	79

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

АМ	Адхезионни молекули
АПК	Антиген – представящи клетки
БК	Болест на Крон
ЗОКЖ	Здравнообусловено качество на живот
ИСГ/ +/	Имуносцинтиграфия с напруване на маркирани левкоцити по хода на червата
ИСГ/-/	Имуносцинтиграфия с отсъствие на маркирани левкоцити по хода на червата
КАМ	Клетъчни адхезионни молекули
КЖ	Качество на живот
КРК	Колоректален карцином
КТ	Компютърна томография
НЗОК	Национална здравно-осигурителна каса
ПСХ	Първичен склерозиращ холангит
ТНФ α	Тумор-некротичен фактор алфа
ФКС	Фиброколоноскопия
ФКС/+/	Наличие на лигавични промени при ФКС
ХВБЧ	Хроничните възпалителни болести на червата
ХМИ /+/	Наличие на морфологични белези за активно възпаление
ХМИ /-/	Отсъствие на морфологични белези за възпаление
ХМИ /+/-/	Дискретни морфологични белези за възпаление

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

5-ASA	5-аминосалицилова киселина
ATB	Активна туберкулоза
AZA	Азатиоприн
BP	Интензивност на телесната болка (Bodily pain)
CD3+	Общи Т- лимфоцити
CD 19+	Общи В- лимфоцити
CD4+	Т хелпери лимфоцити
CD8+	Т супресорни лимфоцити
HLA-DR+	Активирани Т- лимфоцити
CD16+56+	НК -лимфоцити
CD54+ ICAM-1	Вътреклетъчна адхезионна молекула 1
CD25+	α верига на IL-2 рецептора
CD11b+ (Mac-1)	α -верига на β 2- интегрин
CRP	С реактивен протеин
ECCO	Европейската Крон Колит организация
ECCO-N	Европейската Крон Колит организация на мед. сестри
EMA	Европейската агенция по лекарствата
EuroQol-5D	Специализиран въпросник за качество на живот в 5 въпроса
DAI	Индекс на активността на болестта
GH	Общо състояние на здравето (General Health)
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBDQ	Въпросник за качеството на живот при пациенти с ХВБЧ
IFN-α	Интерферон- α
IFN-β	Интерферон- β
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IL-12	Интерлевкин 12
FDA	Администрацията по храните и лекарствата в САЩ
HBV	Хепатит В вирус
HCV	Хепатит С вирус
HRQoL	Health-related quality of life
LTI	Латентна туберкулоза

MH	Mucosal healing
MeH	Психическо здраве (Mental Health)
6-MP	6-меркаптопурин
MAdCAM-1	Адхезионна молекула
PF	Физическа дейност (Physical Functioning)
QFT-G-IT	Quantiferon-TB-Gold в Tube ®
RE	Ролево функциониране, дължимо на емоционалното състояние (Role – emotional)
RP	Работа (Role-Physical Functioning)
TST	Кожен туберкулинов тест на Mantoux
SASP	Сулфасалазин
SF	Социално функциониране (Social Functioning)
SF-36	SF-36 Health Status Survey
VT	Жизнена активност (Vitality)
VCAM-1, ICAM1	Адхезионна молекула

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните възпалителни болести на червата (ХВБЧ) включват язвен колит (ЯК), болест на Крон (БК), недетерминиран колит и микроскопски колит.

ЯК може да има първа изява в различна възраст, като началото е често в младата възраст. Протича с нисък морталитет, но съпътства пациентите през целия живот.[163] Има хроничен рецидивиращ ход, който не може да бъде предсказан. Оказва неблагоприятно отражение върху всички аспекти на живота на пациентите: физическо развитие, ако началото е в ранната детска възраст; емоционално състояние; социална и икономическа активност. Във всички страни на света се установява повишаване на честота на ХВБЧ и ЯК. ЯК вече се свързва с по-големи разходи отколкото за пациентите с астма, хипертония и хронична обструктивна белодробна болест, следователно има и все по-голям интерес да се регулират растящите разходи.[303] Съществува относителна терапевтична неефикасност и/или непредсказуемост, която в даден момент от развитието на болестта може да доведе и до оперативно лечение. [58, 87, 121, 227, 290]

Характеристиките на ЯК и нерешените проблеми във връзка с избора на лечение, постигнатите резултати от прилагането на класическите терапевтични средства, както и новите биологични медикаменти, изискват изграждане на съвременна клинична оценка, която включва: алгоритми за диагностика, адекватно лечение и проследяване на ефекта от лечението при болните с ЯК, екипна работа на множество специалисти, които да доведат до оптимизиране на здравето и качеството на живот на тези пациенти.

Натрупаните данни от литературата показват, че все още остават недоизяснени: факторите, които влияят за достигане на ендоскопска и морфологична ремисия; кои терапевтични режими могат да способстват за постигането на пълна ремисия? Има ли други методи на проследяване, освен ендоскопията, които да предскажат появата на релапс или ремисия? Какво е отражението на различните лекарствени средства върху качеството на живот при пациентите с ЯК? Може ли посредством един въпросник да се установи надежно кои фактори влияят върху качеството на живот или са необходими повече инструменти, които да отразяват различни аспекти от промените в качеството на живот? За да се опитае да дадам отговор на тези въпроси си поставихме една основна цел с няколко произтичащи от нея задачи.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

А. Цел на изследването:

- Да се извърши цялостна клинична оценка на диагностиката, проследяването на клиничния ход и терапевтичните възможности при пациенти с язвен колит.

Б. Задачи

За постигането на посочената цел си поставихме следните задачи:

- Диагностика, терапия и проследяване ефекта от провежданото лечение при пациенти с ЯК (клинична, ендоскопска, морфологична ремисия; Монреалската класификация за активност и разпространение, Дванадесетстепенната скала на Мауо за оценка на ЯК, ендоскопска скала за активност на Мауо);
- Проследяване на клиничния ход на ЯК посредством флоуцитометричен анализ на маркери за ранна и късна активация на Т лимфоцити от периферна кръв.
- Проследяване на възпалението при ЯК чрез изследване на фекален калпротектин;
- Оценка на качеството на живот и трудоспособност на пациентите с ЯК;
- Създаване на алгоритъм за проследяване на пациентите с ЯК;
- Изграждане на екип от специалисти с различни специалности в рамките на МУ-Варна и МБАЛ "Св.Марина", които да решават комплексно проблемите на пациентите с ЯК.

МЕТОДИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

А.1. Предмет на изследване - оценката на диагностиката, проследяването на клиничния ход и терапевтичните възможности при пациенти с язвен колит.

А.2. Обекта на изследване са общо 447 пациента с язвен колит, преминали през Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина” – гр. Варна за периода 1998 – 2014 г.

Пациентите са разпределени в 9 групи, според клиничната, ендоскопска, морфологична активност и прилаганото лечение, както и според начина на проследяване на възпалението:

А/ 160 с оценка на активността посредством различни скали;

Б/ 75 получили различни дозови режими на месалазин и пробиотици, проследени по отношение на клинична, ендоскопска и морфологична изява на болеста;

В/9 при, които е проведено съвременно лечение с анти-ТНФ антитела.

Г/ Общо 93 пациента с извършен флоуцитометричен анализ

- 27 с оценка на диагностичната стойност на моноцитни маркери HLA-DR⁺ и CD16+56⁺ върху лимфоцити от периферна кръв при пациенти с различна тежест на болеста – в ремисия и в обостряне
- 10 с оценка на експресията на CD 11b (MAC-1) α – веригата на β_2 интегрин и CD25⁺ - α верига на IL-2 рецептора върху моноцити, гранулоцити, лимфоцити и НК клетки;
- 11 с оценка на общите Т лимфоцити, общи В лимфоцити, Т хелпери, Т супресори, активирани Т лимфоцити и НК лимфоцити при новооткрит ЯК, в началото на клиничен тласък и ендоскопска ремисия, както и при различни лечебни режими;
- 41 с оценка на общите Т лимфоцити, общи В лимфоцити, Т хелпери, Т супресори, активирани Т лимфоцити и НК лимфоцити и някои адхезионни молекули проследени в хода на лечение и достигане на ремисия;
- 4 с извършен флоуцитометричен анализ на лимфоцитни субпопулации и

адхезионни молекули в периферна кръв, извършени паралелно с прилагане на моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с Tc – 99m и имуносцинтиграфия;

Д/ 36 пациенти с ЯК, при които е изследван ФКП в различни етапи от болестта;

Е/ 74 с оценка на качеството на живот и трудоспособността;

Всяка група е детайлизирана по пол и възраст на пациентите, активност на болестта и прилагано лечение. Всички пациенти са проследени при различни терапевтични режими, според клиничния, ендоскопски и морфологичен отговор.

А.3. Конкретни проучвания - за постигане на научноизследователските цели и за решаване на предварително формулираните задачи бяха проучени и анализирани данните на пациентите с язвен колит преди, по време и след хоспитализация. На пациентите бяха извършени изследвания по стандартния клиничен метод: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална ехоскопия, фиброколоноскопия, извършена е оценка на ендоскопската активност според различни скали, хистоморфологично изследване, изследвани са лимфоцитни субпопулации и адхезионни молекули в периферна кръв, имуносцинтиграфия с антигранулоцитно моноклонално антитяло, направен е ДНК анализ на генетични полиморфизми, които определят отговора към кортикостероиди и оценка качеството на живот.

А.4. Провеждане и организация на проучването

- Период на проучването 1998 – 2014 г.;
- Проучването се реализира във УМБАЛ “Св. Марина” - гр. Варна.
- След обработка на резултатите и определяне на акцентите е проведено същинското изследване чрез обработката на данните с пакет за математическо-статистическа обработка SPSS v 17.0. в периода август 2013 – юни 2014 г.

А.5. Методи, приложени за реализирането на целта и задачите на изследването:

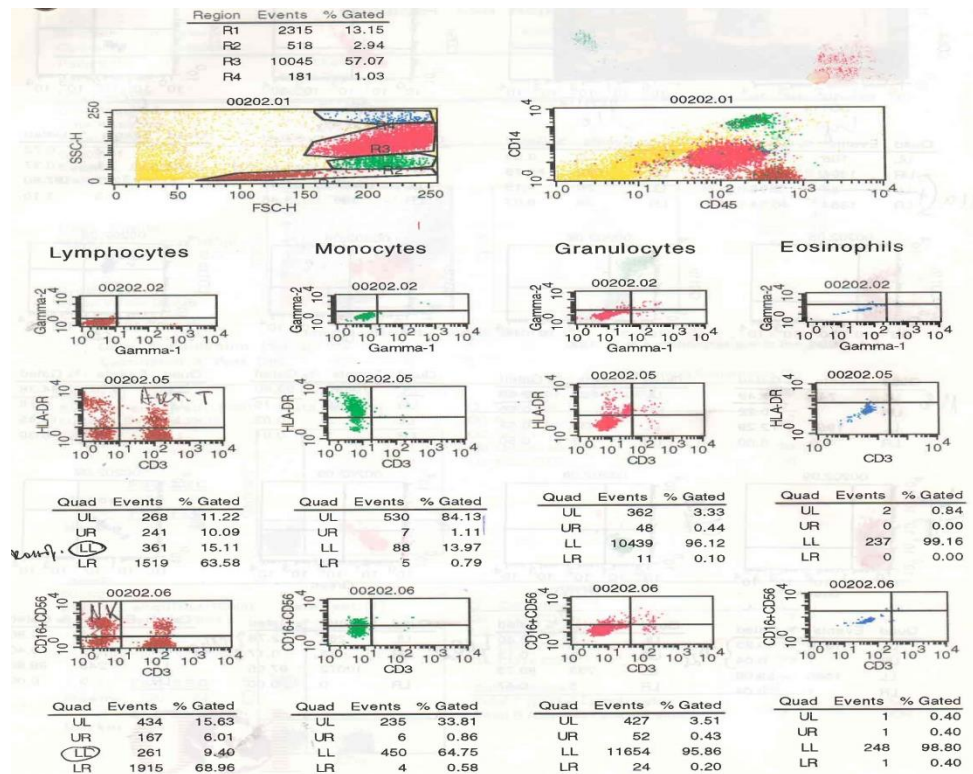
А.5.1. Клинико-лабораторни изследвания

А.5.1.1. Лимфоцитни субпопулации и адхезионни молекули

Извършена бе имунофенотипизация на лимфоцитни субпопулации и някои адхезионни молекули в периферна кръв на пациенти с язвен колит с различна тежест и обхват на болестта по време на релапс и ремисия. Чрез двуцветна флоуцитометрия с флоуцитометър FascSort на фирма Becton and Dickinson и моноклонални антитела (Becton and Dickinson) е изследвано процентното съотношение на следните лимфоцитни субпопулации и адхезионни молекули: общи Т –лимфоцити (CD3+) и общите В- лимфоцити (CD19+), Т- хелпери (CD4+), Т-супресори (CD8+), активирани Т-лимфоцити (HLA-DR+), NK-лимфоцити (CD16+56+), CD25+ (α верига на IL-2 рецептора), CD11b+ (α -верига на β 2- интегрин) и CD54 (ICAM-1)- вътреклетъчна адхезионна молекула 1 от семейството на имуноглобулина, която се експресира върху ендотела и моноцитите, много активирани субклетъчни типове (Т-, В- лимфоцити, макрофаги, гранулоцити). (фиг. 1 и 2)



Фиг. 1. Флуцитометър Fasc Sort



Фиг. 2. Резултати от проведен флуцитометричен анализ

А.5.1.2. Фекален калпротектин

Калпротектинът е изследван с „Quantum Blue” тест на BUHLMANN Laboratories AG Switzerland. Това е имунологичен (имунохроматографски) тест за количествено определяне на калпротектин в човешки фекални проби. Прилага се заедно с Квантум Блу отчитащо устройство (ридър), предназначено за работа „при леглото на болния”.

Тестнаборът съдържа всички необходими материали за екстракция, валидизиране и контрол на определянията. (фиг. 3)

Изследваните лица доставят фекална проба от порядъка на 1 до 5 грама в подходящ за целта пластмасов контейнер. Пробите са изследвани в деня на доставяне на материала. Екстрахира се определено количество фецес /отмерени с налично в тест-набора миниконтейнерче/ в 4 милилитра буферен разтвор. Определен обем от супернатанта /20 микролитра/ се разрежда с 300 микролитра от екстракционния буфер.



Фиг. 3. Начин на изследване на фекален калпротектин

От получената разредка се отпипетират 60 микролитра и се накапват в специално гнездо на тест-плочката. Отчитането е автоматично и се изписва на дисплея след 12 минути. Крайният резултат се представя в микрограма на грам фецес ($\mu\text{g/g}$).

А.5.1.3. Генотипизиране на полиморфизми, определящи отговора на лечение с имуносупресори

Табл. 1. Генотипизиране и полиморфизми

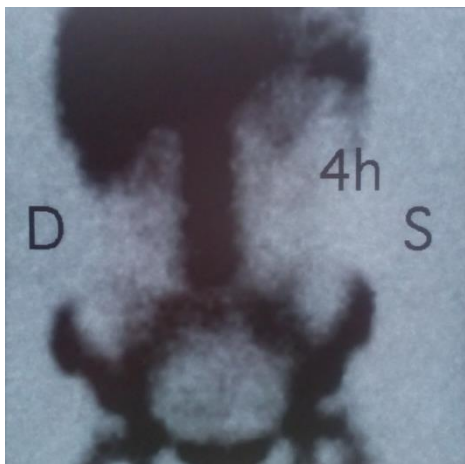
Полиморфизъм	Ген	Генотип	Ефект при лечение с глюкокортикоиди
Vc/l(rs41423247)	NR3C1	CC	Начален отговор и при спиране -влошаване
Vc/l(rs41423247)	NR3C1	CG	Терапевтичен успех
Vc/l(rs41423247)	NR3C1	GG	Терапевтичен успех
c.1019T>A,p.Leu155His (rs12150220)	NALP1	TT	Терапевтичен успех
c.1019T>A,p.Leu155His (rs12150220)	NALP1	TA	Терапевтичен успех
c.1019T>A,p.Leu155His (rs12150220)	NALP1	AA	Начален отговор и при спиране-влошаване

Взема се 6 мл. венозна кръв във вакутейнер с антикуаголант ЕДТА. Изолира се ДНК. Посредством конвенционален PCR за амплификация на ДНК и секвениране по метода на Sanger за полиморфизми в конкретни позиции се извършва изследване на втреклетъчния рецептор към глюкокортикоидни препарати hGR/NR3c1 за

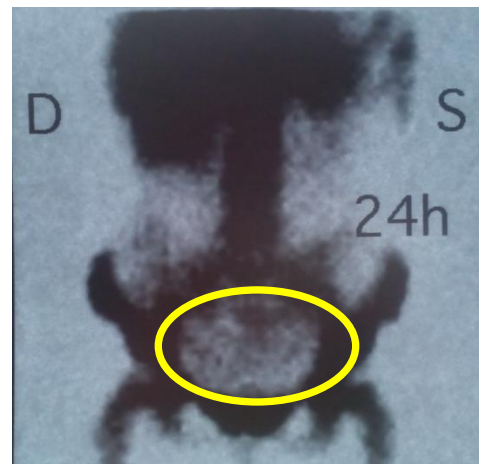
установяване чувствителността при лечение и изследване на полиморфизмите на активиращ протеин от цитоплазмен комплекс за проинфламаторни цитокини, интерлеукин 1 ($\text{IL-1 } \alpha$, $\text{IL-1 } \beta$), който се нарича NALP1. (табл. 1)

A.5.2. Имуносцинтиграфия

Имуносцинтиграфията (ИСГ) е неинвазивен метод със сравнително ниско лъчево натоварване (няколко пъти по – ниско от това на КАТ и иригография). Тя може да се прилага и при тежки форми на ЯК когато другите методи за диагностика (ФКС и иригография) са противопоказни.



Фиг. 4. Имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с $\text{Tc} - 99\text{m}$ при пациент с ЯК в ремисия. Липсва натрупване на белязани гранулоцити по хода на дебелото черво



Фиг. 5. Имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с $\text{Tc} - 99\text{m}$ при пациент с ЯК с морфологична активност. Наблюдава се натрупване на белязани гранулоцити по хода на дебелото черво (изображението е видно в областта на малкия таз)

Получава се бърз възпроизводим сцинтиграфски образ на възпалението и неговата локализация, дори и в трудно достъпни учатъци на гастроинтестиналния тракт. Имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с $\text{Tc} - 99\text{m}$ е показана на фиг.4 и 5.

На пациентите се инжектира интравенозно моноклонални антигранулоцитни антитела MAbBW 250/183 (кит Granulozyt, CIS), белязани с 20 mCi (740 MBq) $\text{Tc} - 99\text{m}$. Натрупването на белязаните гранулоцити се отчита между 4 и 6 и на 24 час след апликацията, чрез скениране на коремната кухина на гама – камера (Diascam Siemens) в AP позиция, а при необходимост и в коси позиции. Липсата на натрупване на маркираните гранулоцити на 6-я и 24-я час се отчита като липса на възпаление (фиг. 4). Фиксацията на белязаните клетки на 6 –я и/или 24-я час се считана като белег за възпаление (фиг. 5).

A.5.3. Ендоскопски изследвания

При всички пациенти, постъпили в Клиниката със съмнение за ЯК или с поставена диагноза, при предшестващи хоспитализации, в зависимост от състоянието, фиброколоноскопия- ФКС бе извършвана без подготовка или след очистителна клизма, или след подготовка с препарати на базата на полиетилен гликол в деня преди изследването в съчетание с прием на адекватно количество течности без прием на храна. ФКС бе осъществявана с колоноскоп Olympus CF-H 180 AL Exera II с оглед на всички достъпни отдели на дебелото черво и последващо описание в ендоскопски фиш на установените промени.

A.5.4. Хистоморфологични изследвания

При всички пациенти, които са претърпели ФКС в стадий на откриване на заболяването, клинична ремисия или активност, се взимат от 3 до 4 биопсии от всеки отдел на дебелото черво. Поставят се в отделни контейнерчета с формалин. Биопсичният материал се включва в парафиново блокче, нарязва се с микротом. Препарати се оцветяват стандартно с хематоксилин- еозин- ХЕ или по Giemsa. В така получените хистологични препарати се преценява наличието на възпалителни промени, характерни за ЯК или неспецифични изменения.

A.5.5. Оценка качеството на живот, работоспособност и здравословно състояние

A.5.5.1. Въпросник за оценка качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата (IBDQ)

IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) е въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата, който е съставен от 32 въпроса, разпределени в четири подкатегории:

- Емоционално състояние – включва 12 въпроса (3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 31, 32);
- Въпроси, засягащи заболяването – 10 въпроса (1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29);
- Въпроси, засягащи социални аспекти от живота – 5 въпроса (4, 8, 12, 16, 28);
- Системни (общи) въпроси – 5 въпроса (2, 6, 10, 14, 18).

За оценка се използва седем степенна Ликертова скала, като 1 е най – лошо качество, а 7 е най – добро качество.Общата оценка от въпросника варира от 32 до 224, като при общ резултат над 170 се приема, че пациентът е в ремисия.

A.5.5.2. Кратък въпросник за проучване на здравословното състояние (SF – 36)

SF-36 Health Status Survey (SF-36) представлява неспецифичен въпросник за оценка на качеството на живот (КЖ).

Въпросникът включва 36 въпроса, които са групирани в осем области:

- физическо състояние,
- работа (ролева дейност),
- телесна болка,

- общо здраве,
- жизнеспособност,
- социални функции,
- емоционално състояние и психическо здраве.

Оценката на всяка област варира между 0 и 100. Като 100 представлява пълно здраве.

Всяка област формира два показателя: душевно и физическо благополучие. Оценките се представят във вид на бал за отделните области, така че най- високата оценка показва най- високо качество на живот. (табл. 2)

Табл. 2. SF-36 – групиране на въпросите в скали

Въпрос	Скала	Общ показател
3а	Физическо функциониране	Физически компонент на здравето
3б		
3в		
3г		
3д		
3е		
3ж		
3з		
3и		
3к		
4а	Ролево функциониране (работа), според физическо състояние	Физически компонент на здравето
4б		
4в		
4г		
7	Интензивност на болката	
8		
1	Общо състояние на здравето	
11а		
11б		
11в		
11г		
9а	Жизнена активност	
9д		
9ж		
9и		
6		
10	Социално функциониране	Психологически компонент на здравето
5а		
5б		
5в		
9б	Психическо здраве	
9в		
9г		
9е		
9з		

Количествено се оценяват следните показатели:

- **Физическа дейност (Physical Functioning - PF)** - отразява степента, в която физическото състояние ограничава изпълнението на физически натоварвания (самообслужване, ходене, изкачване на стълби, пренасяне на тежести и т.н.). Ниските показатели на тази скала свидетелстват за това, че физическата активност на пациента значително се ограничава от здравословното му състояние.
- **Работа (Role-Physical Functioning- RP)** - влияние на физическото състояние върху всекидневните дейности (работа, изпълнение на служебни задължения). Ниските показатели по тази скала свидетелстват за това, че ежедневните дейности са значително ограничени от физическото състояние на пациента.
- **Интензивност на телесната болка (Bodily pain - BP)** и нейното влияние върху способността за извършване на ежедневните дейности, включващи работа в дома и извън него. Ниските показатели по тази скала свидетелстват за това, че болката значително ограничава активността на пациента.
- **Общо състояние на здравето (General Health - GH)** - оценка от пациента за здравословното му състояние към настоящия момент и перспективите за лечение. Колкото са по-ниски оценките по тази скала, толкова по-ниска е оценката на състоянието на здравето.
- **Жизнена активност (Vitality - VT)** е усещане да си пълен с енергия или, обратно, изтощен. По-ниските оценки показват умората на пациента и понижаване на жизнената му активност.
- **Социално функциониране (Social Functioning - SF)**, се определя от степента, в която физическото или емоционално състояние ограничава социалната дейност (общуването). Ниските оценки показват значително ограничаване на социалните контакти, понижаване на нивото на общуване във връзка с влошаването на физическото и емоционалното състояние.
- **Ролево функциониране, дължимо на емоционалното състояние (Role - emotional - RE)**, включва оценка за степента, в която емоционалното състояние възпрепятства извършването на работа или други ежедневни дейности (включително голяма загуба на време, намаляване на обема на работата и намаляване на качеството на работата и др.) Ниските показатели по тази скала се тълкуват като ограничение при извършване на ежедневната работа, причинени от влошаване на емоционалното състояние.
- **Психическо здраве (Mental Health - MeH)**, характеризира настроеността за наличие на депресия, тревожност, общият показател на положителни емоции. Ниските нива показват наличие на депресивни, тревожни преживявания, психично неблагополучие.

Скалите са групирани в два показателя "физически компонент на здравето " и "психологически компонент на здравето":

- I. Физически компонент на здравето (Physical health – PH)
 - Физическо функциониране,
 - Ролево функциониране, дължащо се на физическо състояние

- Интензивност на болката
 - Общо състояние на здравето
- II. Психологически компонент на здравето (Mental Health – MeH)
- Психическо здраве
 - Ролево функциониране, дължащо се на емоционалното състояние
 - Социално функциониране
 - Жизнена активност

A.5.5.3. Стандартизиран въпросник за изследване на здравословното състояние – качество на живот в 5 въпроса (EQ-5D)

EQ-5D е стандартизиран въпросник за изследване на здравословното състояние. Този въпросник е приложим за широк кръг от заболявания и използваните лечения, включително и при ЯК. Той осигурява прост описателен профил с една единствена стойност на индекса на здравословното състояние. Въпросникът е предназначен предимно за самостоятелно попълване от акетираните и е идеално пригоден за използване при проучвания тип анкета или под формата на интервю. Използването му е лесно, като се попълва само за няколко минути.

Въпросникът изследва пет области с три величини за измерване – без проблеми, някои трудности и изключително трудно.

Анкетираният е помолен да посочи неговото здравословно състояние чрез отбелязване на твърдението, което отговаря за конкретната област.

Крайният резултат се отбелязва на визуално – аналогова скала, където 100 е най – добро здравословно състояние, а 0 е най – лошо.

Тази информация може да се използва като количествена мярка за здравословното състояние на анкетирания.

A.5.6. Скали за оценка на клиничната и ендоскопска активност

A.5.6.1. Монреалска класификация

A.5.6.2. Mayo score (DAI) за оценка на ЯК

Табл. 3. Mayo score за оценка на ЯК

Показател	Индекс			
	0	1	2	3
Честота на дефекациите	Нормален брой	1-2 над нормалния брой	3-4 над нормалния брой	5 или повече над нормалния брой
Ректално кървене	Липсва	Кръв под 50% от случаите	Видима кръв в повечето време	Изтичане само на кръв
Ендоскопски промени на лигавицата	Нормална лигавица или неактивна болест	Лека болест-еритем, заличен съдов рисунък	Умерено тежка –изразен еритем, липсва съдов рисунък, конттактно кървене, ерозии	Тежка болест-спонтанно кървене, язви
Цялостна оценка на лекаря	Нормална	Лека болест	Умерено-тежка болест	Тежка болест

А.5.7. Статистически методи – за анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления и взаимозависимостите им, обект на настоящия дисертационен труд:

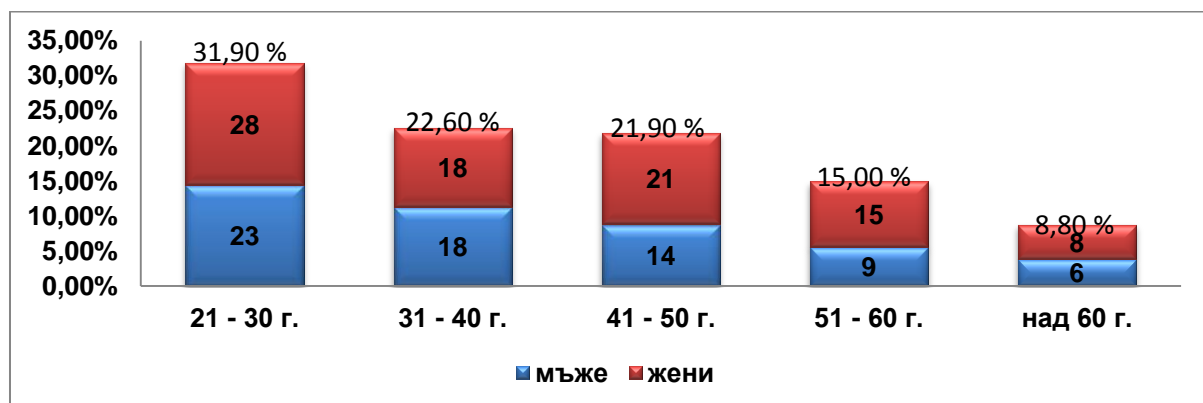
- Дисперсионен анализ (ANOVA) за проверка на хипотези за равенство между повече от две средни;
- Вариационен анализ за представяне на статистическото разсейване между случаите в изследваната съвкупност по разновидности на даден признак;
- Корелационен анализ за изучаване на коефициенти (корелации) между променливи;
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези) – статистическо сравнение на резултатите, за да се представи разликата между изследваните групи от признаци;
- Графичен и табличен метод за изобразяване на получените резултати.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Диагностика на заболяването

1.1. Анализ на резултатите от съпоставянето на клиничната, ендоскопска и морфологична активност в хода на различни терапевтични режими

Изследвани са 160 пациента с различна активност на ЯК в периоди на релапс и ремисия. От тези лица 43,80 % (70) са мъже и 56,20 % (90) – жени на средна възраст 44,3 г. ± 14,4 г., като минималната възраст е 19 г., а максималната 76 г. Съотношението между мъже:жени в нашата извадка е 1:1,3. Кадиян описва подобни резултати на средна възраст и съотношение мъже:жени при пациенти с ЯК. [7] Средната възраст при поставяне на диагнозата ЯК е 39,0 г. ± 14,3 г., като разпределението според пола и възрастта е представено на фиг. 6.

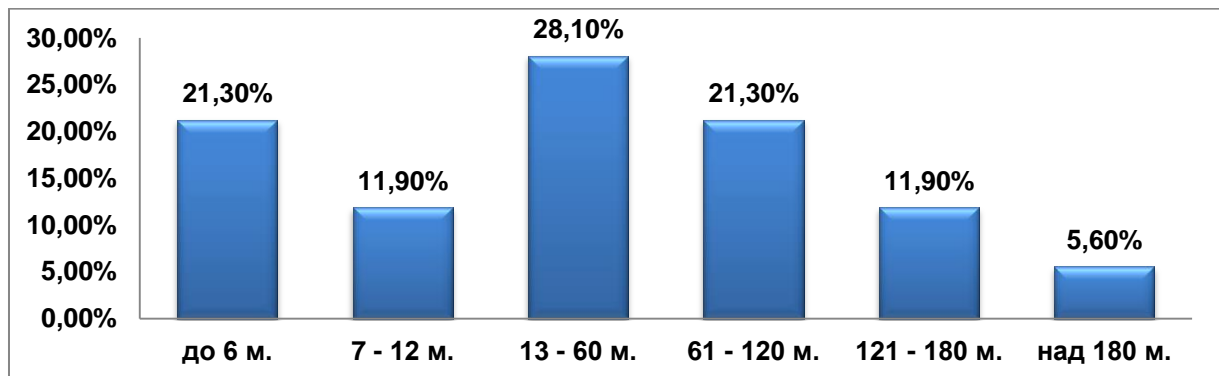


Фиг. 6. Разпределение по пол и възраст по време на поставяне на диагнозата ЯК

Близо една трета от пациентите са на възраст между 21 и 30 години, последвани от почти еднакво процентно съотношение на пациентите във възрастовите групи от 31 до 40 и от 41 до 50 години, съответно 22,6% и 21,9 %. Най- малък е относителният дял на пациентите над 60 години - 8,8 %. Боледуват предимно млади хора в трудоспособна

възраст. Подобни са и данните от други изследователски групи. [7, 104, 115, 184, 190, 216, 303]

Средната продължителност на заболяването сред пациентите с ЯК е 62,9 м. ± 70,5 м. или около 5 г. Анализът на резултатите относно **давността** на ЯК показва, че най – голям е процентът на пациентите с давност до 1 г. (33,10 %), последван от интервала между 1 – 5 г. (28,10 %) (фиг. 7). Може да се каже, че преобладават пациенти с новооткрита болест и такива с неголяма давност на ЯК.



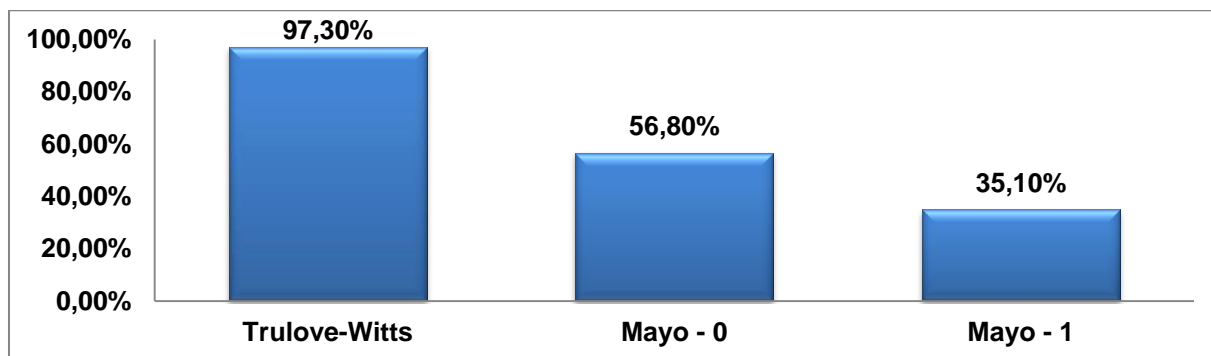
Фиг. 7. Давност на ЯК

На фиг. 8 е показана **динамиката в разпространението** на ЯК. Прави впечатление, че основната група пациенти 103 (64,40%) са с ляв колит. Една четвърт от всички пациенти в рамките на еволюцията на ЯК **прогресират**, а 3,75 % има по – малък обхват към момента на изследването спрямо началото на ЯК. Тези резултати показват, че ЯК е динамично заболяване със склонност към прогресия. Данните и на други автори сочат, че степента на разпространение на възпалението се променя с течение на времето в до 50 % от пациентите.[23,303]

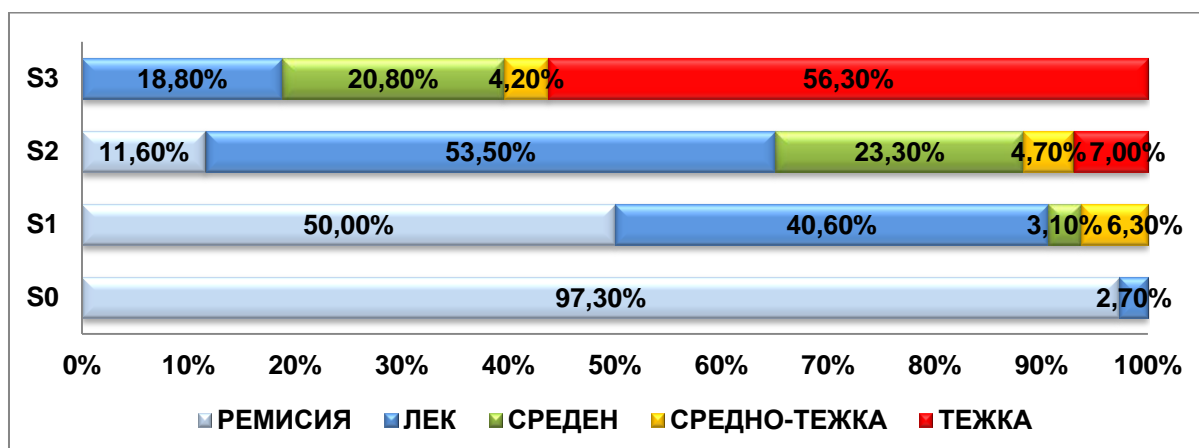


Фиг. 8. Динамика разпространението ендоскопските промени при пациентите с ЯК

Използвайки скалата за активност на Trulove и Witts над 97 % от пациентите с ЯК са в **клинична ремисия**. Ако се приложи дванадесет степенната комбинирана скала на Mayo (при която клиничната ремисия е дефинирана като 0 или 1), само 56,8 % показва клинична ремисия 0 и 35,1 % ремисия 1, т.е. 91,9% са показали клинична ремисия. (фиг. 9)



Фиг. 9. Разпределение на пациентите достигнали клинична ремисия според скалите на Trulove – Witts и Mayo

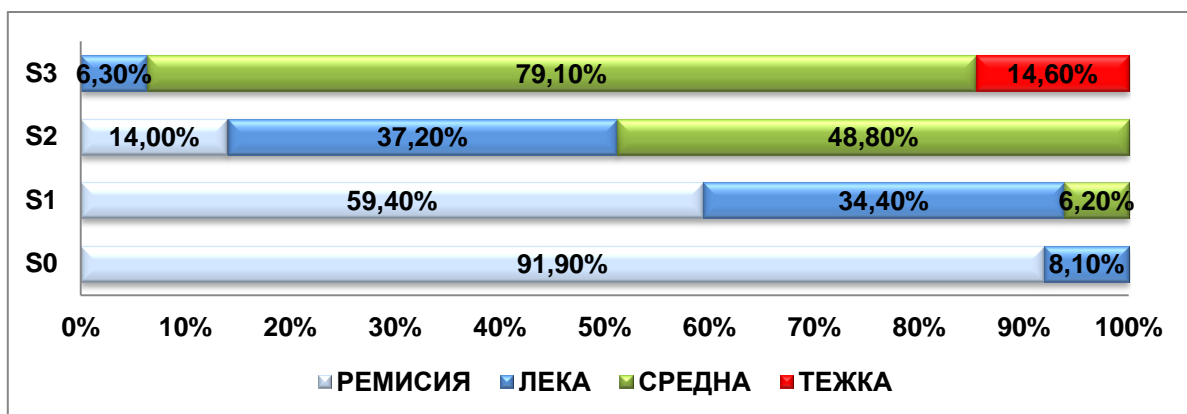


Фиг. 10. Разпределение на пациентите с ЯК според тежестта на заболяването и скалата на Trulove – Witts

От пациентите, които постъпват в Клиниката в 97,30 % от случаите с S0 има съвпадение между Монреалската класификация и Trulove – Witts, и в действителност се намират в клинична ремисия, а 2,70 % биват оценени с лека форма на активност. При двете междинни форми на тежест се наблюдава известно разминаване между Монреалската класификация и оценката по скалата на Trulove – Witts, което може да бъде обяснено с факта, че Trulove и Witts създават тази класификация за да разграничат тежките форми на активност при амбулаторни пациенти, които се нуждаят от хоспитализация и активно лечение. За това в 56,30 % се наблюдава съвпадение на

тежката форма по Монреалската класификация и оценката на Trulove и Witts за тежка болест. (фиг. 10)

Резултатите представени на фиг.11 показват, че пациентите, които постъпват с отсъствия на оплаквания в 91,90 % имат постигната ремисия според 12 степенната оценъчна скала на Mayo. Близко 60 % от тези, които са оценени с Монреалската класификация, че имат лека форма на активност (S1) в действителност са в ремисия според Mayo. Около 80 % от пациентите, които според Монреалската класификация са в тежка форма, според Mayo имат средна активност и само в 14,60 % от случаите двете оценки съвпадат.



Фиг. 11. Разпределение на пациентите с ЯК според тежестта на заболяването и скалата на Mayo

От изследваните 160 пациента без оплаквания са 44,40 % (71 пациента). От тях по Монреалската класификация в S0 (клинична ремисия) са 46,50 %, с лека форма на тежест са 26,80 %, средна тежест на ЯК имат 19,70 % и с тежка форма са 7,0 %. Съвпадение между липсата на оплаквания и клиничната ремисия според Монреалската класификация има само при 46,50 % (33 пациента).

При прилагането на скалата на Mayo за пациентите, които са без оплаквания в 49,30 % от случаите имаме ремисия (Mayo 0). С лека форма (Mayo 1) са 22,50 %, умерена тежест (Mayo 2) имат 8,40 %, а тежка форма на активност (Mayo 3) се наблюдава само при един пациент (1,40 %). Нашите данни потвърждават установеното и от други изследователски екипи, че между клиничната ремисия и ремисията потвърдена с оценъчни скали не винаги има съвпадение, което определя необходимостта от контролни ендоскопии и използване на други клинични и лабораторни показатели, които да формират глобалната оценка на болестта.

На фиг. 12 е представена сложната динамика на промени според тежестта на заболяването. Една трета от пациентите с лека форма на активност при поставяне на диагнозата, достигат до клинична ремисия, една трета прогресират до умерена и една трета - към тежка форма. В групата на пациентите с умерена активност при поставяне на диагнозата -23,40% достигат до ремисия, при 18,20% тежестта стихва до лека, а при

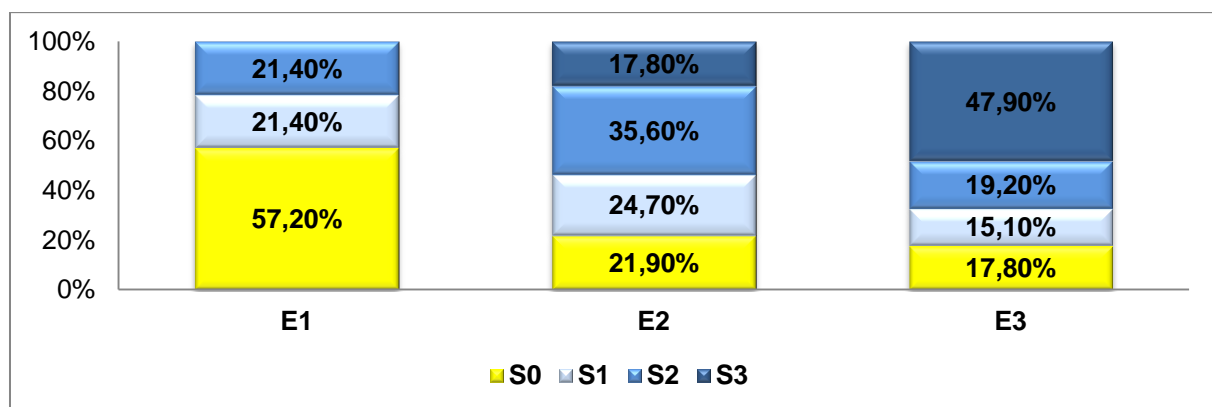
29,80 % има прогресия до тежка активност. При пациентите с тежка активност към момента на диагнозата-15,40% достигат до клинична ремисия, 23,10 % преминават в умерена, и 15,40% - в лека активност на ЯК. Общо в изследваната група 23,10% от пациентите с ЯК достигат до клинична ремисия. Леката до умерена форма на активност в една трета от пациентите прогресира до по- тежка форма.



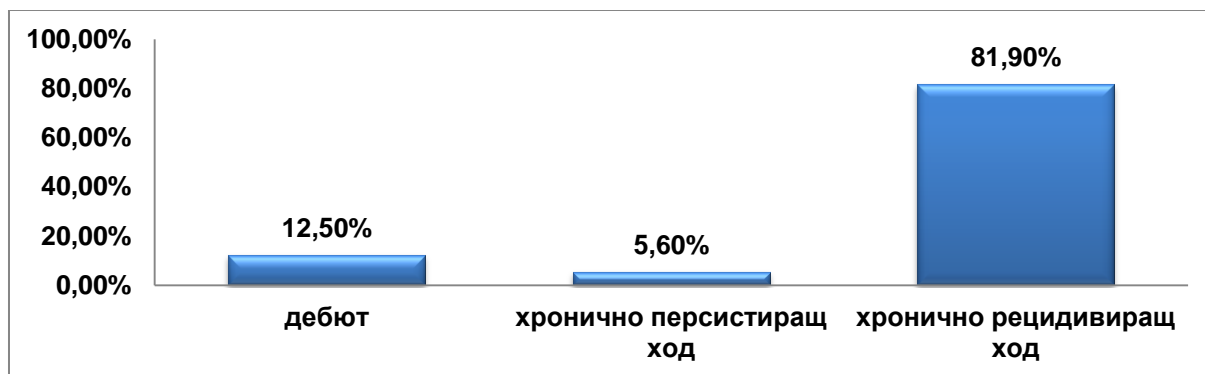
Фиг. 12. Динамика на промените на тежестта на ЯК при клинична ремисия

Давността на ЯК (33,10 % от пациентите са с давност до 1 година, и 28 % до 5 години) и младата възраст (31,90% са от 21 до 30 години и 21,60 % от 31-40 години) определят динамичността на групата и прогресията към по- тежка форма.

Налице е умерена зависимост между **разпространението и тежестта** на ЯК ($r = 0,33$; $p < 0,001$), като можем да кажем, че колкото по – голям е обхвата на ендоскопските и възпалителни промени, толкова по – голяма е тежестта на активността заболяването (фиг. 13).

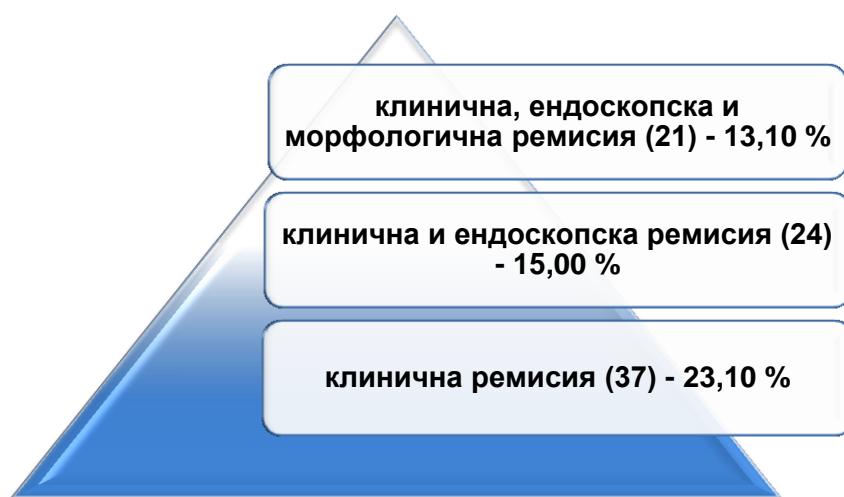


Фиг. 13. Разпределение според тежестта и обхвата на ЯК



Фиг. 14. Форми на ЯК според протичането на болестта

На фиг. 14 е представено процентното съотношение на клиничната изява на ЯК. Преобладават- 82% пациенти с хронично рецидивиращ ход на болестта. При 5,60% се формира хронично-персистиращ ход, без ясно обособена клинична ремисия, а 12,50% са с новооткрито заболяване. Кадиян описва също превалиране на хронично рецидивиращия ход- 89,8%, а хронично персистиращо протичане наблюдава в 8,7%. [7]



Фиг. 15. Етапи на достигане на дълбока (морфологична) ремисия

На фиг. 15 са представени пациентите с ЯК, които достигат клинична ремисия- 23,10% (n=37), съответно с клинична и ендоскопска 15,00% (n=24) и пълна ремисия (и с белези за морфологична ремисия) - 13,10% (n=21). От тези пациенти с ЯК, които се представят с клинична ремисия S0 при 64,80% липсват ендоскопски промени, т.е. достигнато е **лигавично оздравяване - МН**. Преценката е извършена според модифицираната ендоскопска оценъчна скала на Вагон и ендоскопската скала за активност по Mayo. От тези, които са показали клинична ремисия (n =37), половината - 56,70 % са достигат пълна ремисия (n = 21). (Приложение 2)

Интерес представлява, че при 55 % от нашите пациенти с дебют на болестта преди да са получили лечение, още при първата ендоскопия се установява

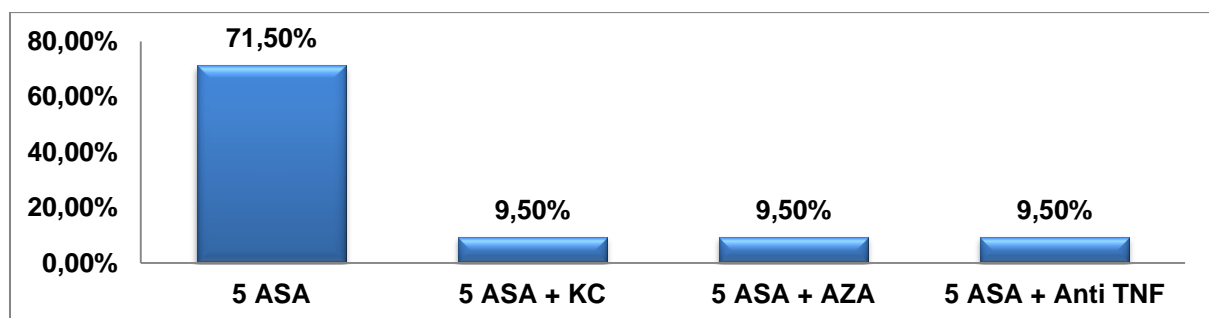
псевдополипоза. Що се отнася до **фиброзата** 20 % от пациентите, които имат първи клинични изяви при морфологичното изследване се наблюдава и фиброза. Счетание между псевдополипоза и фиброза при първата изява на ЯК наблюдаваме при 27,30 %. Кадиян описва 17,4% псевдополипоза и 9,4% фиброза, установени при началото на болестта.[7]

Наличната псевдополипоза и фиброза при дебюта показват, че началото на болестта по всяка вероятност е преди първата клинична изява. Проследени в динамика, това са пациенти, които развиват разпространена болест с тежка форма на активност.

Пациентите, които са достигнали клинична ремисия са с давност на болестта $55,1 \pm 53,4$ месеца (около 4 години и 7 месеца), 32,40% от тях има псевдополипоза и 37,8% показват фиброза при морфологичното изследване. Тези от пациентите с ЯК, които са достигнали до ендоскопска ремисия имат давност на ЯК $48,5 \pm 51$ месеца (около 4 години), псевдополипоза се среща при 33,30% (8/24) и фиброза 41,10% (8/24). При онези от пациентите с ЯК, които достигат до морфологична ремисия давността на болестта е $50,7 \pm 52,5$ месеца (четири години и два месеца), псевдополипозата се наблюдава при 38,10% (8/21), а фиброза при 33,30% (7/21).

Наблюдава се съществена разлика в тежестта на ЯК и процента на установената псевдополипоза ($p < 0,01$). Анализът показва право пропорционална умерена зависимост ($r = 0,3$, $p < 0,001$) - с нарастване на тежестта на заболяването нараства и процента на пациентите, при които се открива псевдополипоза. Доказателство за това е, че при пациентите с клинична ремисия S0 има псевдополипоза в 32,40% от случаите, докато тези с тежка форма на активност S3 имат псевдополипоза в 68,80%. Наблюдава се двойно увеличение на процента пациенти с псевдополипоза в тежките форми на активност на ЯК.

Що се отнася до фиброзата, то морфологични критерии за такава има при пациентите в ремисия S0- 37,80% (37), при S1- 25,00% (32), S2-48,80% (43), S3-52,10% (48). Отново най-изразена е фиброзата при пациенти с тежка форма на активност на ЯК.



Фиг. 16. Терапия при пациенти с ЯК в пълна ремисия

На фиг. 16 е представено лечението на пациентите, които са достигнали пълна ремисия-клинична, ендоскопска и морфологична. Девет цяло и пет процента от пациентите, които са на **KC** терапия са достигнали до пълна ремисия.

При тези, които в момента са на лечение с КС в 45,20% има фиброза, а при 53,80 % има наличие на псевдополипоза. До голяма степен това обяснява защо пациентите на лечение с КС достигат в малък процент пълна ремисия.

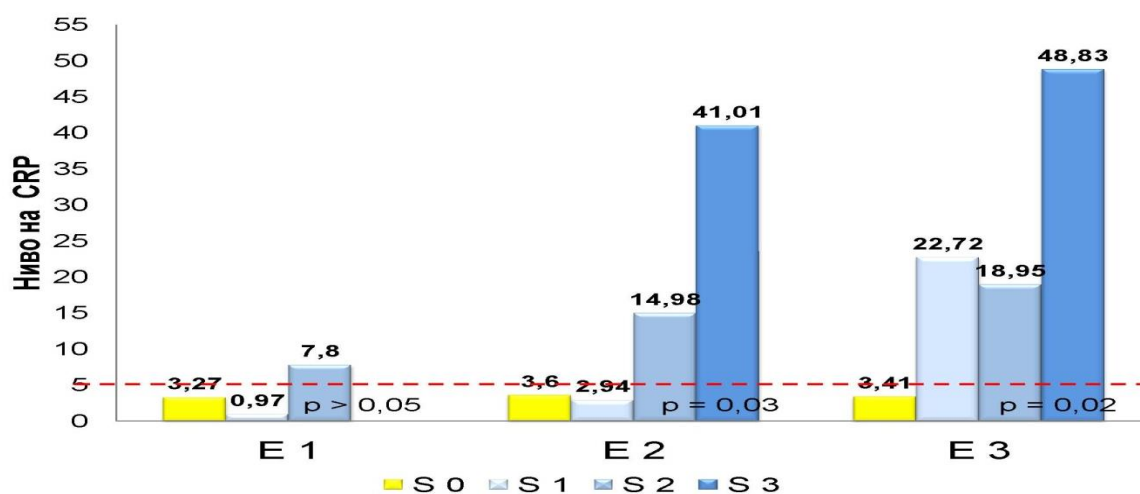
Давността на ЯК сред тези, които в момента на изследването са на КС е $58,60 \pm 66,5$ месеца (близо пет години). Стойностите на **CRP** при пациенти на лечение с КС има съществена разлика ($p < 0,01$) като пациентите, при които не се прилагат КС, имат средни стойности на CRP-8,68, до като тези, които са на КС терапия има средни стойности на CRP- 29,8.

Лечението с КС в малък процент може да доведе до клинична ремисия. От всички които са на лечение с КС, само при 7,50% е достигната клинична ремисия- S0. При леката форма на активност 9,70% се лекуват с КС, при умерената активност това лечение е приложено при 33,30%, а в тежката форма на активност- се среща до 49,50%. Между тежестта на ЯК и лечението с КС съществува значителна зависимост ($r=0,63$, $p < 0,001$).

Наличието на релапс се свързва с употреба на КС, високи стойности на CRP и псевдополипоза.

Анализът на резултатите показва, че при 40,50 % се формира КС зависимост, а 20,70% са с КС резистентност, което определя необходимостта от въвеждане на друг вид имunosупресивно лечение. Най – често се прилага AZA. [279,285] Развитие на КС зависимост се среща в еднакъв процент 23,30% сред пациентите с лека форма - S1 и сред тези с тежка форма на активност S3.

При 21,30% ($n=34$) се провежда лечение с **AZA**. От тези, които са на това лечение 23,50% ($n=8$) достигат до клинична ремисия, а до ендоскопска- 8,30% ($n=2$). От пациентите на лечение с AZA 61,80% имат фиброза и 55,90 % са с псевдополипоза. Анализът на данните показва, че малък процент от пациентите на лечение с AZA достигат до ендоскопска ремисия, но това са „трудни” за лечение пациенти, които имат псевдополипоза, фиброза и разпространена болест.



Фиг. 17. Нива на CRP според тежестта и обхвата на ЯК

Анализът на данните в тази група показва, че между стойностите на **CRP** и **разпространението** на ЯК съществува право пропорционална умерена зависимост ($r=0,3$, $p<0,001$), колкото по-голям е обхвата на ЯК, толкова по-високи са стойностите на CRP ($p<0,05$). (фиг. 17) Данните показват, че при E1-средната стойност на CRP е 3,75, при E2-14,15, а при E3-31,46. Бе намерена и право пропорционална умерена зависимост между тежестта на ЯК и стойностите на CRP ($r=0,48$, $p<0,001$). С нарастване на тежестта нарастват и стойностите на CRP. Най-ниски стойности на CRP (3,46), има при пациентите в ремисия. ($p<0,001$)

1.2. Лечение с пробиотици

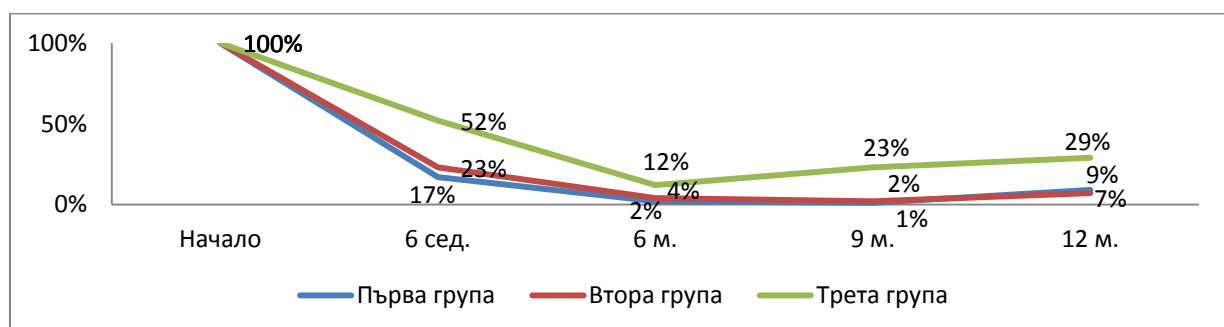
За период от пет години са обхванати и проследени 75 пациента с различна тежест на ЯК. Формирани са три групи за наблюдение според различните лечебни режими. При всички пациенти е извършено клинично, микробиологично изследване, ФКС и морфологична преценка.

Първата група обхваща 26 пациента с ЯК (13 – S1 и 13 – S2). Те получават 5-ASA 3,0 г/дн и комбиниран пробиотичен препарат, който съдържа Lactobacilli-Streptococcus Cremoris, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Enterococcus faecium, Propioni bacterium, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus helveticum; растителни ензими; аминокиселини; тиамин, рибофлавин, ниацид, пиридоксин, кобаламин, пантотенова киселина; микроелементи: Zn, Mn, Fe, Ca, P, Mg; малтодекстрин, желатин-(Ferzym-plus®) по шест капсули дневно (дозов режим 3x2 преди храна първите 3 дни, след което 2x2 преди обяд и вечеря). Този дозов режим отговаря на 42 милиона дневно бактерии за период от 16 до 20 месеца.

Втората група включва 25 пациенти с ЯК 13 с S1 и 12 с S2 тежест на болестта. Тази група получава 5-ASA 3,0 г/дн и 500 мг/дн Saccharomyces bulardii(Enrerol®) в доза 2x 1капсула/дн за същия период на наблюдение.

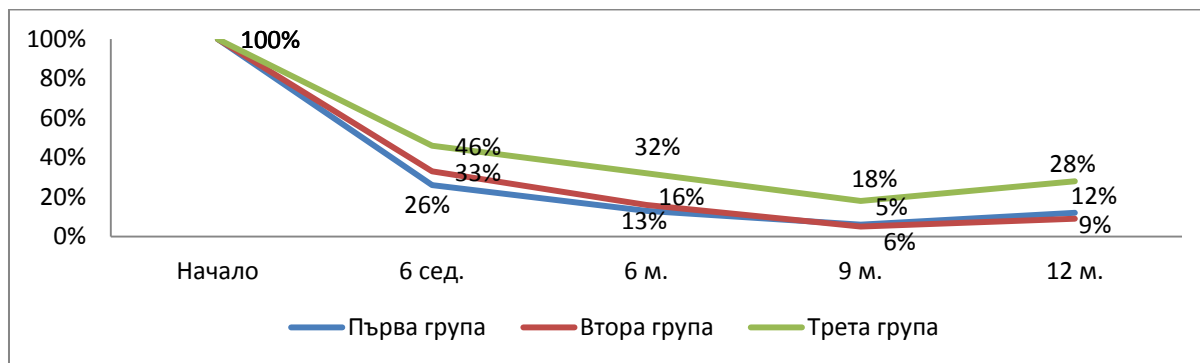
Третата група пациенти – 24 болни с ЯК (12 – S1, 12 – S2) получават мототерапия с 5-ASA 3,0 г/дн за същия период на наблюдение.

Първата и втората групи, които получават пробиотици показват значимо снижаване на възпалението и период на клинична ремисия от 9-тия до 12-тия месец в хода на наблюдението, докато при третата група пациенти, клинична активност се задържа в по-висок процент между 9 и 12 месец (29%).



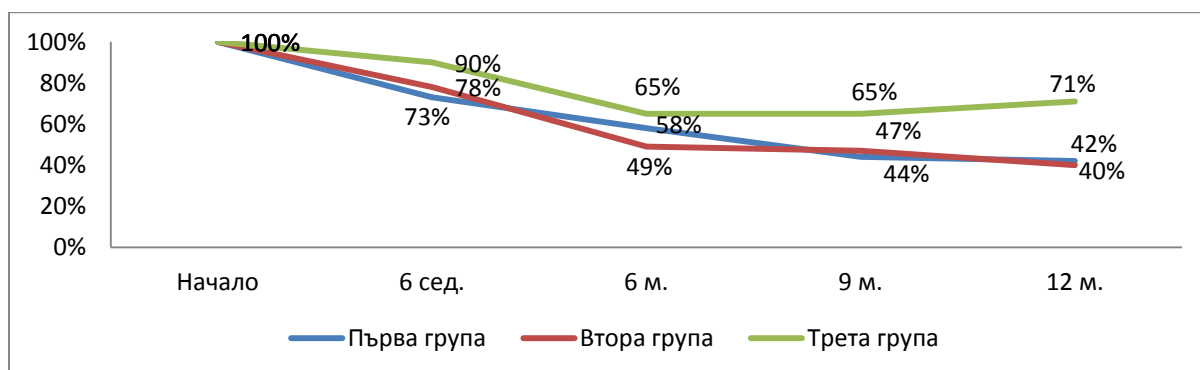
Фиг. 18. Ход на клиничната активност при трите терапевтични режима

На фиг. 18 е представен хода на клиничната активност при трите терапевтични режима. От резултатите се вижда, че след шестата седмица има съществена разлика между пациентите в групата без пробиотици и групите, получаващи пробиотици, т.е. пациентите с пробиотици в лечебния режим постигат още на 6-тата седмица висок процент на клинична ремисия. Тази тенденция в двете групи се запазва до 12-я месец на проследяването.



Фиг. 19. Ход на промените в ендоскопската активност при трите терапевтични режима

Ендоскопската активност показва подобна тенденция на промените, но без съществени различия между трите лекарствени режима, въпреки наблюдаваните колебания. (фиг. 19) На 12-я месец 28 % от пациентите, които са на монотерапия все още имат ендоскопска активност, докато в първите две групи между 9 и 12 % остават ендоскопски активни.



Фиг. 20. Ход на промените в морфологичната активност при трите терапевтични режима

Резултатите при анализа на промените в морфологичната активност на пациентите с трите различни терапевтични режима показват, че до 6-и месец не се наблюдава съществена разлика в групите, докато след това се очертава значима разлика между пациентите в първите два режима, получаващи пробиотици и тези, които са на монотерапия. (фиг. 20)

В първите две групи при само 40 – 42 % персистира морфологичната активност, докато при монотерапия - 71 % от пациентите имат белези за активно възпаление.

Получаващите пробиотици пациенти показват добра толерантност към съответните медикаменти и не са наблюдавани значими странични неблагоприятни събития. Най – често се съобщава за запек или подуване, гадене без повръщане, но появата им не е наложила спирането на съответните пробиотици. Истинската ефикасност на приложените пробиотични режими изисква по – нататъчното потвърждение. Очертава се като добра перспектива за допълнително лечение при болните с ЯК тъй като едновременно с другите ефекти вероятно се наблюдава и имуномодулаторно действие на ниво мукоза. Известно е от литературата, че при активен ЯК отсъстват асоциираните с лигавицата благоприятни щамове *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*. Колонизацията им води до индукция на производството на IL-12, понижава освобождаването на проинфламаторни цитокини и индуцира апоптоза на активираните лимфоцити.[65] И други колективи съобщават, че употребата на пробиотици води до промени в чревната флора и може да бъде обещаваща насока в лечението на ХВБЧ в бъдеще. [29,32,257]

1.3. Лечение с биологични медикаменти

Консенсусът на ECCO от 2012 година дава насока да се прилагат биологични медикаменти при умерено тежък/ тежък активен ЯК при възрастни пациенти, когато има недостатъчен отговор на конвенционалната терапия (кортикостероиди, AZA, 6-МП), или има непоносимост или противопоказания за това лечение. [279, 285]

При една група от 9 пациенти е проведено лечение с анти-ТНФ препарати. При всички пациенти се касае за умерено тежък до тежък разпространен ЯК и неуспех от приложеното лечение: 5-ASA самостоятелно или в комбинация с КС и/или AZA. (табл. 4)

Табл. 4. Лечение на пациентите с ЯК с биологични медикаменти

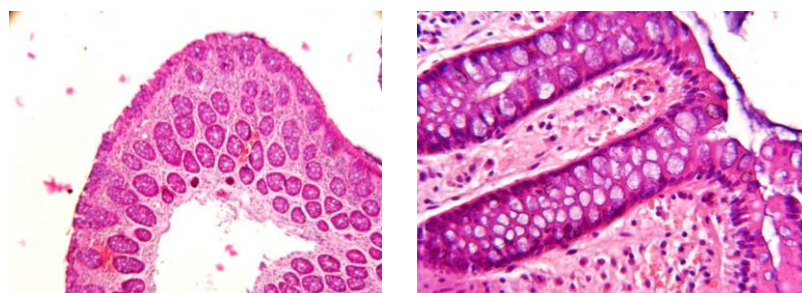
Пол	Възраст		Обхват на заболяването (E)		Тежест на заболяването (S)		Лечение преди анти-TNF	Поддържащо лечение след анти-TNF
	диагноза	лечение	диагноза	лечение	диагноза	лечение		
ж	30	30	E1	E3	S1	S3 Остър тежък	5-ASA, КС	5-ASA, ATNF
ж	24	25	E2	E3	S2	S3 остър тежък	5ASA, КС	5-ASA, AZA
м	26	26	E2	E3	S3	S3	5ASA, КС	-
ж	38	45	E3	E3	S2	S3	5ASA,	5ASA,AZA

м	32	43	E3	E3	S3	S3	КС 5АSА, КС 5АSА.	5АSА, АТNФ
ж	48	54	E2	E2	S2	S3	АZА, КС 5АSА,	5АSА,АZА
ж	33	39	E2	E3	S2	S3	АZА, КС 5АSА,	5АSА,АZА
ж	24	31	E2	E3	S2	S3	АZА, КС 5АSА,	5АSА
ж	34	37	E2	E3	S2	S3	АZА, КС	5АSА,АZА

При две пациентки се касае за остър тежък колит. Включването на Infliximab предотвратява обсъжданата проктоколектомия. При едната пациентка, прилагането на Infliximab в доза 5мг/кг т. на 0,2,6 и 8 седмица доведе до постигане на клинична ремисия с превключване на AZA към основното лечение с 5-ASA 4,0 г/дн . След 12 месеца при пациентката се формира E3S0, ендоскопски Mayo скор 0, общ оценка по Mayo – 0, т.е. наблюдава се клинична, ендоскопска и морфологична ремисия. 36 месеца по-късно пациентката поддържа клинична , ендоскопска и морфологична ремисия. (фиг. 21 и 22)



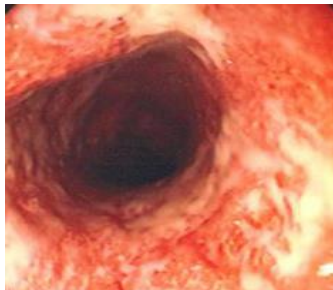
Фиг. 21. Ендоскопска ремисия



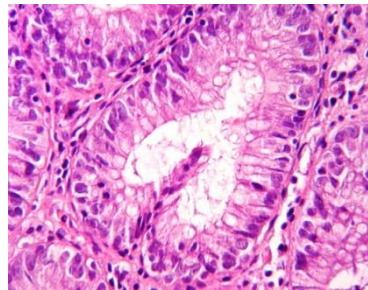
Фиг. 22. Хистологичен материал от Т.М.П. (жена, 24 г.). Запазена архитектура, оток, много по-слабо изразена възпалителна инфилтрация - ремисия

Другата пациентка е жена на 30 години, при която по време на първа бременност, през третия триместър се появява хематохезия, проведена ФСС- извен проктит E1S1. Започнато лечение със Салофалк супозитории от 500 мг. След раждането постепенно, въпреки лечението, състоянието се влошава, хематохезията се

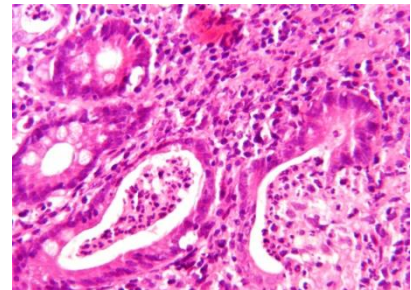
засилва и пациентката е хоспитализирана с остър тежък колит. Високата доза на глюкокортикоиди 1,5 мг/кг т. не променя клиничните оплаквания и състоянието на пациентката остава много тежко. Обсъдена е възможността за проктоколектомия. (фиг. 23 и 24)



Фиг. 23. Ендоскопска активност



Фиг. 24. Хистологичен материал от М.В.А (жена, 30 г.). Бифидна жлеза. Крипт абсцеси - активност



Като „спасителна” терапия е започнато лечение с Infliximab – интравенозно - 5 mg/kg на 0,2, 6 и след това на всеки 8 седмици. Постепенно състоянието се подобрява след 3-тата апликация. Включен е 5-ASA. Наблюдава се клинична и ендоскопска ремисия. Поддържащата терапия с Infliximab продължава повече от 48 месеца. Контролните проследяващи ФКС на 6,12, 24 и 36 –тия месец от лечението показват ендоскопска и морфологична ремисия-E3S0 (последната се появява след 12 –тия месец) и много добро качество на живот (КЖ – IBDQ-197).

Един пациент след първоначалните 3 интравенозни апликации на Infliximab е изгубен от наблюдение.

Друг пациент, след първите 4 апликации, развива активна туберкулозна инфекция и терапията с анти- TNF е преустановена.

При останалите шест поради пореден тежък релапс, липса на ефект от лечението, се започва анти-TNF терапия. При 5 от пациентите в тази група предшестваща терапия е с 5- ASA и AZA. Последният е включен поради развила се във времето стероидна зависимост. При една пациентка лечението с анти-TNF е започнато поради пореден тежък тласък на ЯК и чести и прояви на pyoderma gangrenosus. И при шестимата на анти – TNF лечение е постигната клинична и ендоскопска ремисия.

Всички пациенти, при които е започнато лечение с анти- TNF са такива с прогресия на болестта по отношение на тежест и разпространение. При всички лечението с 5-ASA и КС, при пореден тласък, е без отговор. При половината има формиране на КС зависимост, което е наложило към терапията с 5- ASA да се добави и AZA.

Групата на лекувани с анти- TNF медикаменти, показва добър отговор на индукция и поддържащо лечение. Постигната е стабилна клинична, ендоскопска и морфологична ремисия при тези с поддържащо лечение. Тези с начална индукция с

анти- TNF медикамент, преминали на поддържащо лечение с AZA и проследени, също постигат клинична и ендоскопска ремисия.

Нашите данни от приложението на биологична терапия, макар и при неголям брой пациенти, потвърдиха резултатите получени от други изследователски екипи. Ако в миналото анти-TNF терапията се прилага за индукция и поддържане на клиничната ремисия. Днес нараства употребата на анти- TNF при пациенти с умерен до тежък ЯК, които не са отговорили на стероиди и/или имуномодулатори. Нараства и употребата им при рефрактерен на КС остър тежък ЯК.[90]

1.4. Изследване за предотвратими инфекциозни заболявания преди начало на лечение с биологични медикаменти

С нарастващото използване на имуномодулатори и биологични препарати при пациенти с ХВБЧ, се поставя акцент върху превенцията на някои предотвратими инфекции. Инхибиторите на TNF блокират възпалителната реакция на организма, и са противопоказани при пациенти с неконтролирани инфекции. ECCO, (FDA) Администрацията по храните и лекарствата в САЩ, Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) и НЗОК, препоръчват за да се намали риска от някои заболявания и туберкулоза, преди началото, а за *Mycobacterium tuberculosis* и в хода на терапията, се извършват изследвания. [280, 304]

При потенциалните кандидати за биологична терапия, да се извършва рентгенография на гръден клетка, кожен туберкулинов тест (TST), IGRA тестовете: Quantiferon-TB-Gold в Tube® тест (QFT-G-IT) или TB-T spot тест. Комбинираното им приложение увеличава вероятността за откриване на LTП- латентна туберкулоза, в сравнение с приложението на един от тях, например кожния туберкулинов тест- TST. [12, 280]

В групата на пациентите лекувани с анти-TNF медикаменти, въпреки изходното изследване за ЛТВ преди началото на биологичната терапия, една 34 годишна пациентка с ЯК разви активна белодробна туберкулоза (АТВ) след четири апликации на Infliximab. Касае се за жена с начало на ЯК на 24 години- E2S2. Болестта, след първата бременност, за около 5 години, еволюира до E3S3 с формиране на стероидната зависимост. Поради това е включен и AZA 2 mg/kg/дн. Това лечение също показва липса на ефикасност. Формират се няколко релапса. При пореден тласък, е обсъдена е необходимостта от биологично лечение, извършен е скрининг за експозиция на туберкулоза: нормална рентгенография на гръден клетка, отрицателен кожен туберкулинов тест, отрицателен Quantiferon-TB-Gold в Tube®. След което е започнат Infliximab 5mg/kg на 0, 2, 6-та седмица. След 4 - тата инфузия се появява лека кашлица и 37,5° С. В рамките на 7 дни, състоянието на пациентката се влошава бързо: с картината на сепсис, хиперпирексия и рентгенологичен образ на хематогенно дисиминирана ТБК. Инфекцията е доказана чрез биопсия от белодробен паренхим и плевра. Започната е активна четворна туберкулозостатична терапия в рамките на една година. Приложението на анти-TNF препарат е преустановено, по отношение на ЯК лечение е продължава с 5-ASA -4,0 г /дн.

При друг пациент, който 40 месеца получава поддържащо лечение с анти-TNF и 5-ASA, контролният QFT-G-IT показва положителна стойност, въпреки отрицателният контролен кожен тест TST и нормалната рентгенография на гръдна клетка. Липсват клинични оплаквания. Установена е латентна туберкулоза и е започната хемопрофилактика с Isoniazid 5mg/kg -300 мг/дн за 9 месеца.

На табл. 7 се вижда, че всички пациенти, които са получили лечение с анти-TNF медикамент, са имали предшестваща терапия с КС и липса на отговор. Данните от литературата сочат, че КС засилват риска от поява на АТВ, посредством: увреждане на функцията на макрофагите - инхибиране на освобождаването на лизозомния ензим, който е важен в борбата с туберкулозния бактерия, както и потискане на неутрофилния хемотаксис и на освобождаване на кинини. [12, 241, 280] КС са показали, че могат да променят и клиничната изява на активна ТВ- от белодробна до извънбелодробна и дисеминирана болест, като намаляват появата на треска, нощно изпотяване, неразположение и загуба на тегло. От 2003 г са съобщени 350 случая на АТВ сред повече от 400 000 пациенти, лекувани с инфликсимаб, кумулативната честота от 0,46 на 1000 пациента годишно. В повечето случаи се развива в рамките на първите 2 месеца след започване на лечението и е свързана със значителен процент на смъртност.[241, 280, 315]

При нашата пациентка с установена АТВ са налице предпоставки за развитието ѝ: продължителна имunosупресия с AZA в доза 2 мг/кг т. в рамките на 6 години; липсата на ефективен контрол над болестта въпреки лечението и поява на тежък релапс, който изисква прилагането и на КС.

Честотата на туберкулозата в България е 30,3 / 100 000 души от населението (2010 г.); 27,9 / 100 000 (2011 г.) и е по-висока, отколкото в Европейския съюз 15,8 / 100 000 (2009 г.). Тъй като през последните 4 години се наблюдава тенденция на повишен броя на регистрираните пациенти с ЛТВ сред общото население от 4846 случая - през 2008 г. до 6910- за 2010 година, за подобряване на откриването и лечението, е създадена Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата в България. [16, 241]

Въпреки ползите от прилагането на биологични медикаменти: предотвратена проктоколектомия при остър тежък колит при двама; постигане на лигавично оздравяване и подобро качество на живот при шестима пациенти, не бива да се забравят рисковете от поява на туберкулоза. На всеки 6 до 12 месеца, както и при поява на някаква симптоматика, следва да се извършва проследяване за експозиция на ЛТВ. [280]

Другото предизвикателство в ерата на биологичното лечение е предотвратяване и лечение на общи и чести инфекции. Според насоките на ЕССО с повишен риск от опортюнистични инфекции са пациенти на комбинирано лечение от имуномодулатори (глюкокортикоиди с обща дневна доза, равна или по-висока от ≥ 20 мг преднизолон за ≥ 2 седмици, тиопурины, метотрексат, калциневринови инхибитори, анти-TNF и други биологични) и тези с недохранване, което може да се дължи на тежестта на ЯК. За да се предотвратят опортюнистични инфекции, се прилагат клинични и лабораторни

методи: изследване на анти-HIV антитела, HBsAg, анти- HBc total, анти-HBs антитела, анти HCV антитела.[241,280]

В групата на пациентите изследвани за КЖ установихме че, 4,10 % от пациентите с чернодобно засягане са HBsAg (+) положителни и имат различни нива на доловима HBV-DNA репликация. При тези пациенти бе започнато противовирусно лечение за установената HBV инфекция, което да предшества при необходимост лечението с биологични медикаменти.

2. Проследяване на ЯК

2.1. Анализ на резултатите, получени при имунофенотипизирането на лимфоцитни субпопулации и някои адхезионни молекули в периферна кръв

За период от три години в интервала 1996 – 1999 г. е проведено изследване, което да докаже, че възпалителният процес е резултат от имуно – медирано разрушаване на чревната лигавица, в което вземат участие различни клетъчни структури и отделяните от тях медиатори на възпалението. Първата стъпка на имунния отговор е представянето на антигена от специализираните антиген – представящи клетки (АПК). АПК са главно мононуклеарни фагоцити – циркулиращите в периферната кръв моноцити и тъканни макрофаги. Цитокините, които освобождават АПК, играят роля на мащабен сигнал заедно с неизвестен антиген за активиране и пролиферация на Т – клетките.

За да определим мястото и ролята на моноцитите в патогенезата на хроничното деструктивно чревно възпаление при ХВБЧ, изследвахме диагностичната стойност на моноцитни маркери в периферна кръв на пациенти с ЯК с различна тежест в стадий на релапс и ремисия.

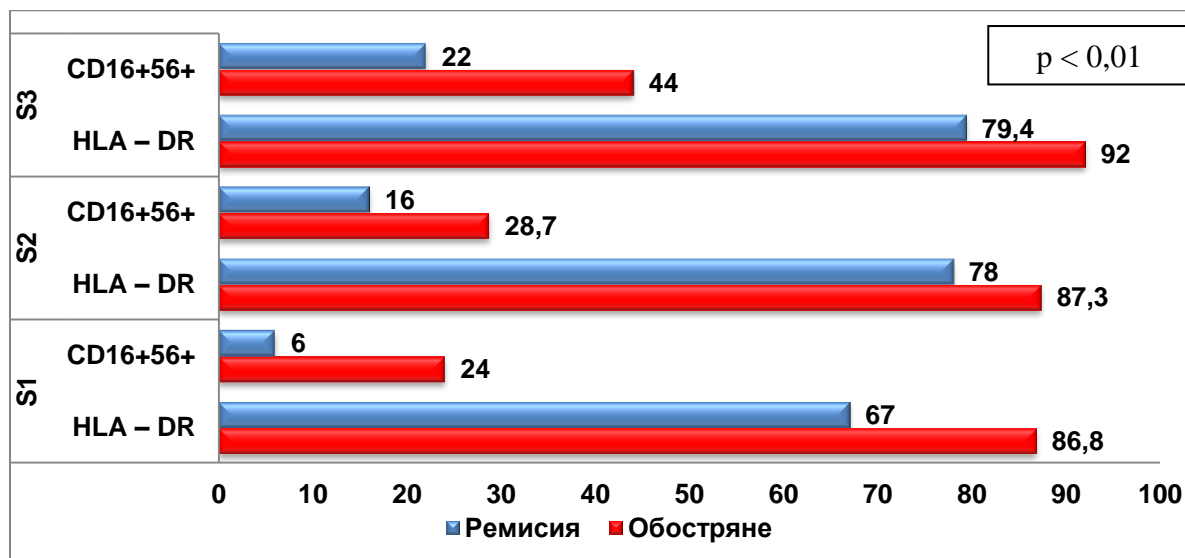
Изследвахме 27 пациента с ЯК на възраст от 16 до 58 години и период на клинична и ендоскопска ремисия и период на обостряне. (фиг. 25)

Всички пациенти са изследвани клинично, ендоскопски, хистологично, и морфологично, като е направен и флоуцитометричен анализ на експресията на **HLA – DR (активирани Т – лимфоцити)** и **CD16+56+ (NK – лимфоцити)** върху моноцити от периферна кръв чрез моноклонални антитела и флоуцитометър.



Фиг. 25. Разпределение на пациентите според активността

От литературата е известно, че HLA клас I и II гликопротеини се свързват пептиди и този HLA-пептиден комплекс се разпознава от TCR (Т клетъчен рецептор) като антиген на Т-клетките. Клас II HLA гликопротеини са представени на повърхността на клетките на имунната система. HLA -DR е една от HLA клас II молекулите. [167]



Фиг. 26. Експресия на HLA – DR и CD16+56+ върху моноцити от периферна кръв на пациенти с ЯК по време на релапс и ремисия

Анализът на резултатите показва съществена разлика в средните стойности и при двата фактора в трите степени на активност по време на релапс и ремисия ($p < 0,01$) (фиг. 26). В хода на ремисия има статистически значимо по – ниска експресия на HLA – DR и в трите форми на ЯК. Подобна динамика се установява и в експресията на CD16+56+ върху лимфоцитите.

При ремисия се наблюдава статистически значимо снижаване на средните стойности и за трите форми на ЯК ($p < 0,01$).

При сравнителният анализ на промените в един и същи стадий на заболяването според тежестта на протичане се оказва, че при активност и ремисия на възпалителния процес, има правопрпорционална зависимост между експресията на двата маркера и тежестта на заболяването ($p < 0,001$).

Във фазата на обостряне по отношение на експресията на HLA – DR се установява статистически значима разлика при сравняването на леката и тежка форма и на умерената и тежка форма, но не и при сравняването на леката с умерената форма.

CD16+56+ се експресира върху най – голям процент моноцити при тежката форма (S3) ($p < 0,01$), като разликите в експресията са статистически значими при съпоставяне и на трите форми помежду им.

В стадий на ремисия експресията на маркера за активност на моноцитите HLA – DR статистически значимо по - ниска при леката форма (S1) на ЯК спрямо умерената (S2) и тежка форма (S3) ($p < 0,01$).

По отношение на експресията на маркера CD16+56+ върху моноцити се установи правопрпорционална зависимост между трите форми на заболяването и тежестта ($p < 0,001$).

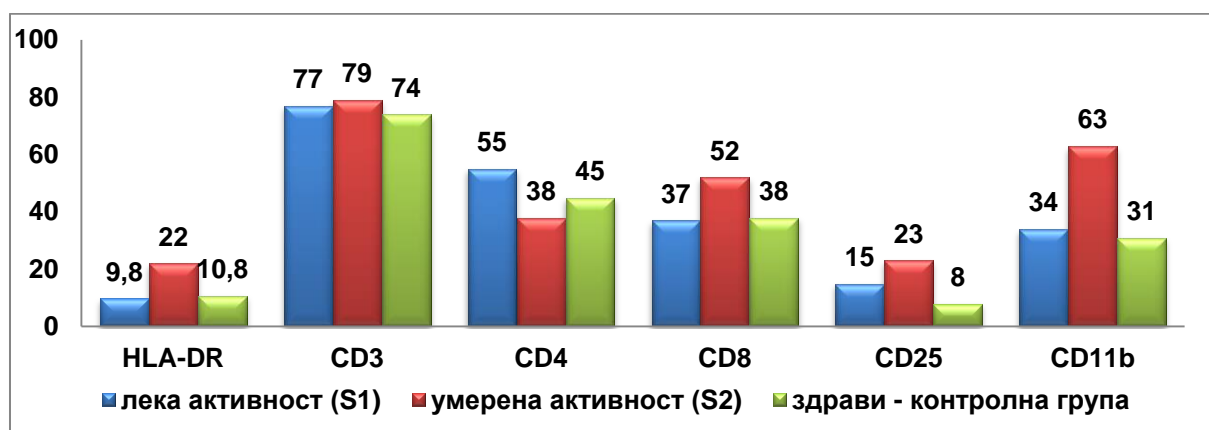
Експресията на HLA – DR и CD16+56+ върху моноцити от периферна кръв при болни с ЯК е правопрпорционална на активността на възпалителния процес при изследване на резултатите по време на обостряне и ремисия ($p < 0,001$). От гледна точка на тежестта на ЯК се установи, че експресията и на двата маркера е най – висока при тежките форми (S3). Намалването на експресията на HLA – DR и CD16+56+ върху моноцити от периферна кръв при пациенти с ЯК може да послужи като маркер за стихване на възпалителния процес и начало на ремисия

Изследвани са 10 пациента с лев колит (E2) по време на първи пристъпи и при постигане на медикаментозна ремисия, като половината са с лека форма на активност, а другата са с умерена. Използвахме и контролна група от 5 клинично здрави лица.

Определен бе относителния дял за ранна и късна активация на Т лимфоцити в периферна кръв чрез флоуцитометрия и моноклонални антитела: **HLA-DR, CD3, CD4, CD8, CD25, CD11b**.

При пациентите с лека форма на протичане (S1) се установи статистически значима разлика по отношение на маркерите за ранна активация CD25 при основната и контролна група ($p < 0,05$).

При пациентите с умерена степен на протичане на ЯК се установяват промени при повечето изследвани маркери. При активност се наблюдава значително повишаване на стойностите на HLA-DR, CD8, CD25 и CD11b спрямо здравите контроли. (фиг. 27)



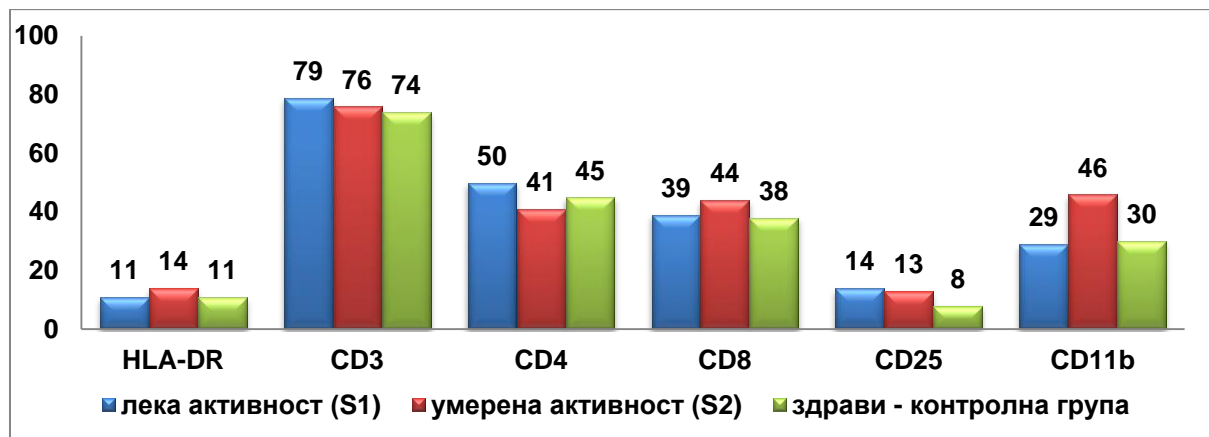
Фиг. 27. Сравняване на промените при язвен колит в релапс спрямо контролната група

Статистически значима разлика при пациенти в леката форма на активност, спрямо корнтролната група наблюдаваме само по отношение на CD25 ($p < 0,05$), като

можем да подчертаем, че стойността на маркера при пациентите в S1 е приблизително два пъти по – висока в сравнение с здравите контроли.

При пациенти с умерена форма на активност (S2) разлика в стойностите на изследваните маркери наблюдаваме при HLA-DR, CD8, CD25 и CD11b ($p < 0,01$), като отново можем да кажем, че имаме приблизително 1,5 до 3 пъти повишаване на стойностите на маркерите при активна болест.

При постигане на ремисия на ЯК, стойностите на наблюдаваните маркери се снижават в сравнение с дебюта на болестта, като най – голямо снижаване се констатира за пациентите с умерена форма на активност за HLA-DR, CD8, CD25 и CD11b ($p < 0,01$).



Фиг. 28. Сравняване на промените при язвен колит в ремисия спрямо контролната група

Статистически значима разлика при изследваните лица по време на ремисия, които са били в лека форма на активност по време на първи тласък и контролната група установихме само по отношение на CD25 ($p < 0,05$). (фиг. 28)

Пациентите, които по време на първи пристъп са били с умерена активност, при достигане на медикаментозна ремисия показват разлика в сравнение с контролната група само по отношение на CD8, CD25 и CD11b ($p < 0,01$).

Доказано е, че $\beta 2$ интегрините играят централна роля в неутрофил-епителните адхезивни взаимодействия. $\beta 2$ интегрини са гликопротеини с хетеродимерни интегрални мембранни, експресират се по повърхността на левкоцити и се състоят от обща CD18 β верига, която свързва с една от четирите α вериги: CD11a, CD11b, CD11c и CD11d. [187] CD 11b (MAC-1) е α -верига на $\beta 2$ - интегрин и се експресира върху моноцити, гранулоцити, лимфоцити и НК клетки. Представена е върху 30% от лимфоцитите в периферната кръв, индуцира най- много НК клетките и Т лимфоцитите. Медира неутрофил/моноцитната адхезия, екстравазацията, адхезията към клетъчния матрикс. CD11b е представен върху зрелите неутрофили и моноцити, а CD11b+ лимфоцитите са от 5 до 50% CD8+. Тези CD8+/ CD11b+ лимфоцити са свързани с имуносупресията; CD25 е α верига на интерлевкин 2 (IL-2) рецептора, който се

експресира върху активирани Т- лимфоцити, В клетки, макрофаги и фагоцити и индуцира активацията и пролиферацията на Т клетките. [42]

Получените от нас резултати потвърждават ролята и мястото на изследваните маркери за ранна и късна активация и ни дават основание да считаме, че снижаването на експресията на CD25 в хода на лечение може да се приеме като благоприятен прогностичен белег.

Независимо от тежестта и стадия на заболяването при пациентите с ЯК стойностите на CD25 остават значително по – високи спрямо здравите лица ($p < 0,05$).

При умерената форма за активността на болестта най – значими промени има в маркерите за активация на Т – лимфоцитите, като най – добре се забелязва при CD11b. При тази форма на ЯК, снижаването на CD8 и CD11b, може да послужи като критерий за навлизане в ремисия.

Наличието на повишени стойности на активационните маркери за Т – лимфоцити при пациенти с ЯК, спрямо здрави лица, е белег за персистиране на възпалителния процес, независимо от установената ендоскопска ремисия. Тези резултати могат да се използват като доказателство за персистиращото възпаление на мукозата при ЯК в ранните стадии на ремисия, което изисква поддържащо лечение.

При 11 пациента с ЯК на възраст от 16 до 67 г., 72,70 % жени и 27,30 % мъже. Диагнозата на пациентите е поставена въз основа на клинични, ендоскопски и морфологични критерии. Основната част от изследваните лица са с новооткрит ЯК, докато останалата част вече имат давност на заболяването (фиг. 29).

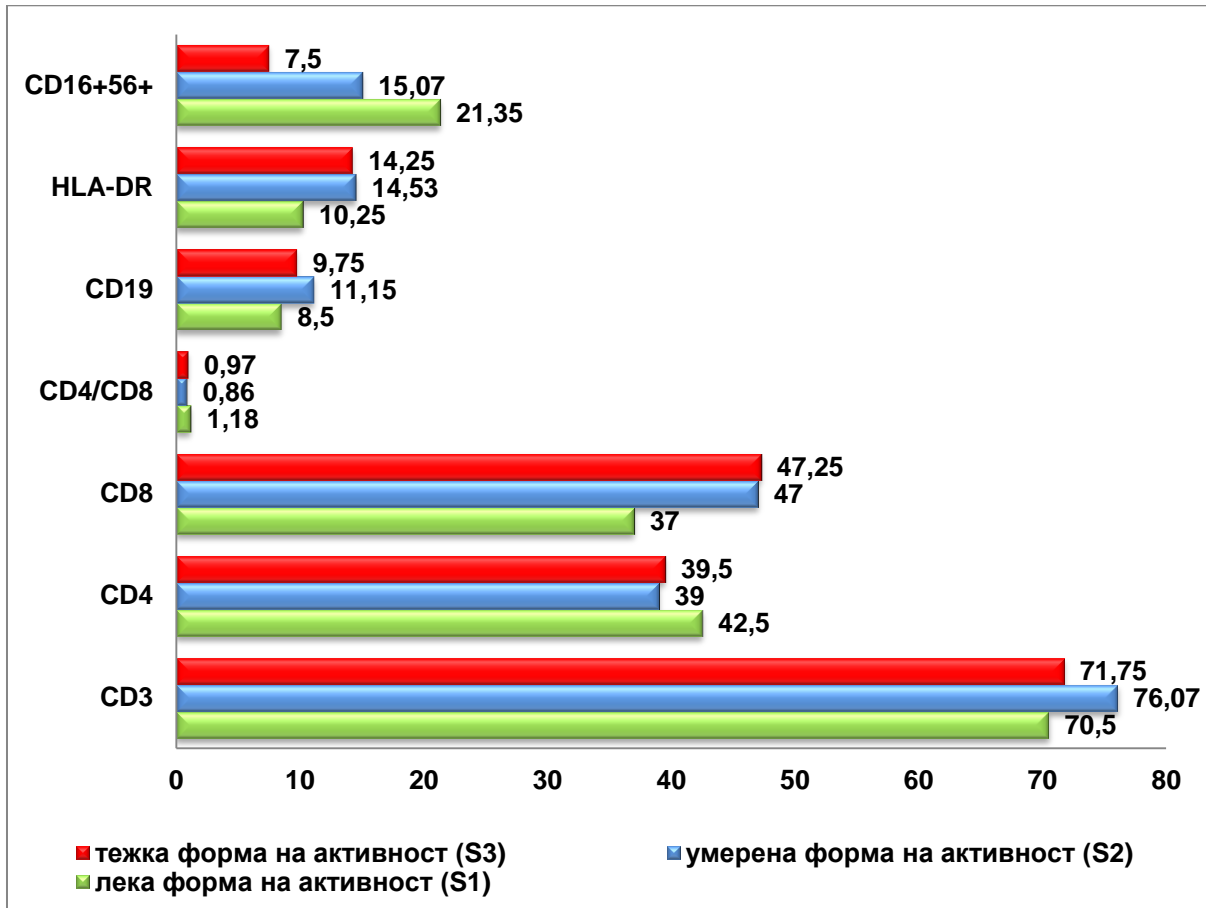


Фиг. 29. Разпределение на пациентите според давността на ЯК

На тази група пациенти са извършени общо 20 имунофенотипизации чрез флоуцитометрия с програмата Simultest и кит IMK Plus (Becton and Dickenson) през различен интервал от време: при поставяне на диагнозата (за новооткритите случаи), в началото на клиничен тласък (за останалите форми), в началото на ендоскопска ремисия и при включването на кортикостероиди.

Изследвано е процентното съотношение на следните лимфоцитни субпопулации в периферна кръв: **Общи Т- лимфоцити (CD3+), общи В- лимфоцити (CD19+), Т хелпери (CD4+), Т супресори (CD8+), активирани Т- лимфоцити (HLA-DR+) и NK-лимфоцити (CD16+56+).**

Резултатите от фиг. 30 показват, че значими разлики между пациентите с лека и умерена активност се наблюдават по отношение на CD3, CD8, CD19, CD16+56+ и HLA-DR ($p < 0,05$). При сравняването на резултатите между пациентите с лека и тежка активност значима разлика намерихме само по отношение на CD8, CD16+56+ и HLA-DR ($p < 0,05$).



Фиг. 30. Сравнителен анализ на резултатите от изследването на някои лимфоцитни субпопулации при трите форми на активност при пациенти с ЯК

При сравнителния анализ на резултатите от изследването на лимфоцитните субпопулации при пациенти с умерена и тежка форма на активност на заболяването не намерихме значими разлики в стойностите на маркерите, с изключение на CD16+56+, където имаме съществена разлика в показателите ($p < 0,01$).

Повишаването на Т-супресорите (CD8+) при болни с ЯК се среща при умерената и тежка форма на протичане и насочва към излизане от ремисия. Докато повишаването на NK (CD16+56+) –лимфоцити се среща при леките форми и е показател за начало на клинична ремисия.

От така получените резултати можем да кажем, че имунофенотипизирането трябва да продължи за да се потвърдят оформените констелации. Като приложението на този метод самостоятелно или в комбинация с други може да послужи за прогноза

на ремисия, начало на релапс, както и за разграничаване на леки, умерени и тежки форми на протичане при новооткрития ЯК.

За период от 36 месеца са обхванати 41 пациента на средна възраст 37, 6 години, като 43,90 % са мъже, а 56,10 % са жени. От всички изследвани пациенти 87,80 % са новооткрити случаи, като разпределението според активността на заболяването е представено на фиг. 31.



Фиг. 31. Разпределение на пациентите според активността на ЯК

При четридесет от пациентите се формира ход на болестта хронично рецидивиращ, а при един е хронично персистиращ.

Чрез флоуцитометър и моноклонални антитела са изследвани познатите до момента лимфоцитни субпопулации като в групата включихме и CD54. **CD54 (ICAM-1)** е адхезионна молекула от семейството на имуноглобулина, която се експресира върху ендотела и моноцитите.

При всички пациенти е приложено лечение със Салазопирин или 5 – ASA в различни дозови режими в зависимост от обхвата, тежестта и стадия на ЯК. При рецидив според тежестта на ЯК са приложени кортикостероиди локално и/или парентерално.

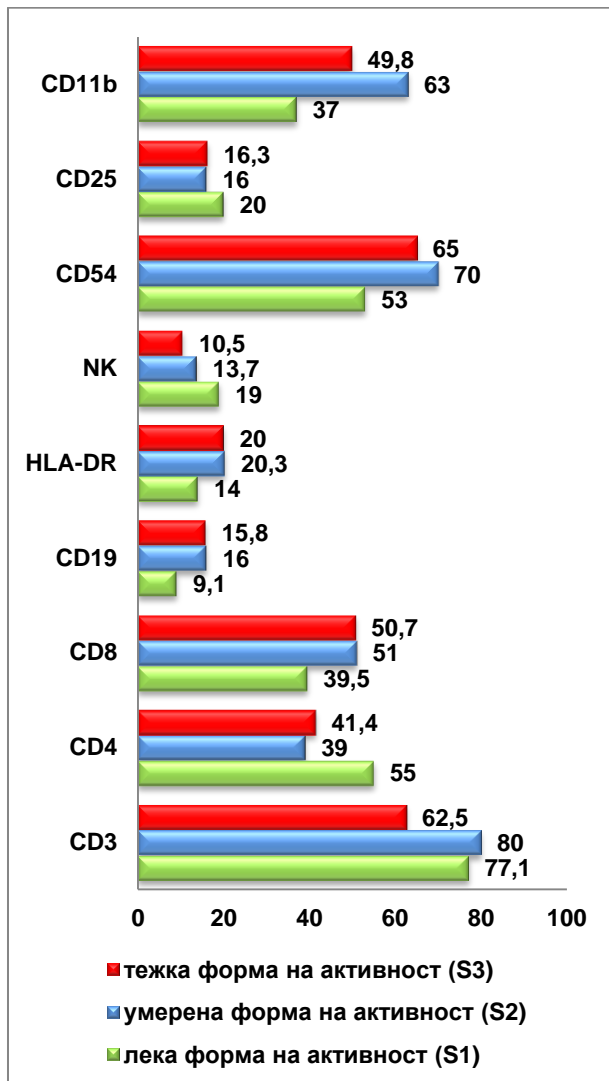
На фиг. 32 и 33 са представени средните стойности на отделните лимфоцитни субпопулации при различните форми на заболяването, като се вижда, че стойността на НК лимфоцитите са обратно пропорционални на тежестта на заболяването.

Стойностите на лимфоцитните маркери показват статистически значима разлика и в трите форми на активност на заболяването по отношение на CD3, CD54, NK и CD11b в период на релапс ($p < 0,01$).

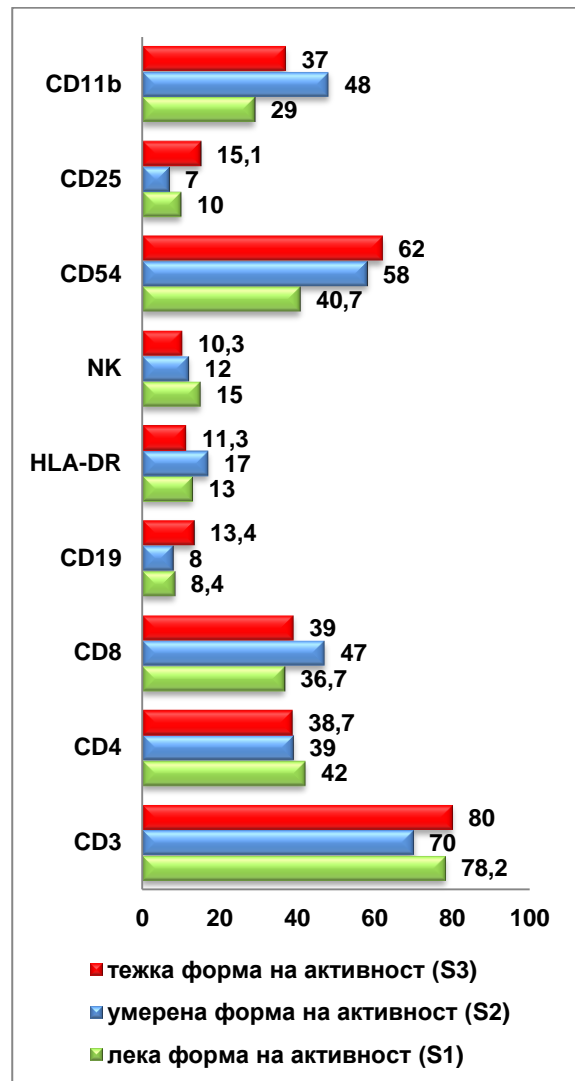
При пациентите в ремисия наблюдаваме статистически значима разлика при CD3, NK, CD54, CD25 и CD11b ($p < 0,01$), като с изключение на NK лимфоцитите и CD25, при всички останали маркери от групата наблюдаваме по – ниски стойности в леката форма на активност на заболяването.

Сравнени резултатите на лимфоцитните маркери, в процес на релапс и ремисия, показват снижаване на стойностите по всички показатели. Резултатите от нашето изследване показват, че съществува зависимост между активността на ЯК и броя на клетките, експресиращи изследваните адхезионни молекули CD25 и CD11b. В

зависимост от фазата на заболяването, при релапс има нарастване на относителния дял на Т – супресорите и активираните Т – лимфоцити, докато при НК лимфоцитите имаме снижаване при рецидив.



Фиг. 32. Средна стойност на лимфоцитните субпопулации при трите форми на активност на заболяването при релапс

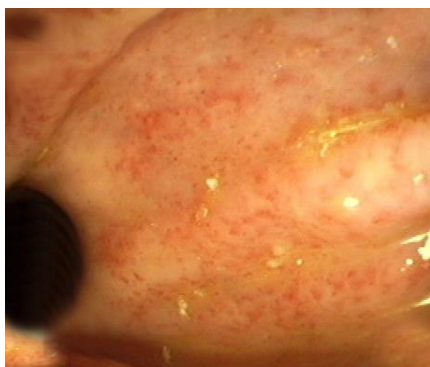


Фиг. 33. Средна стойност на лимфоцитните субпопулации при трите форми на активност на заболяването при ремисия

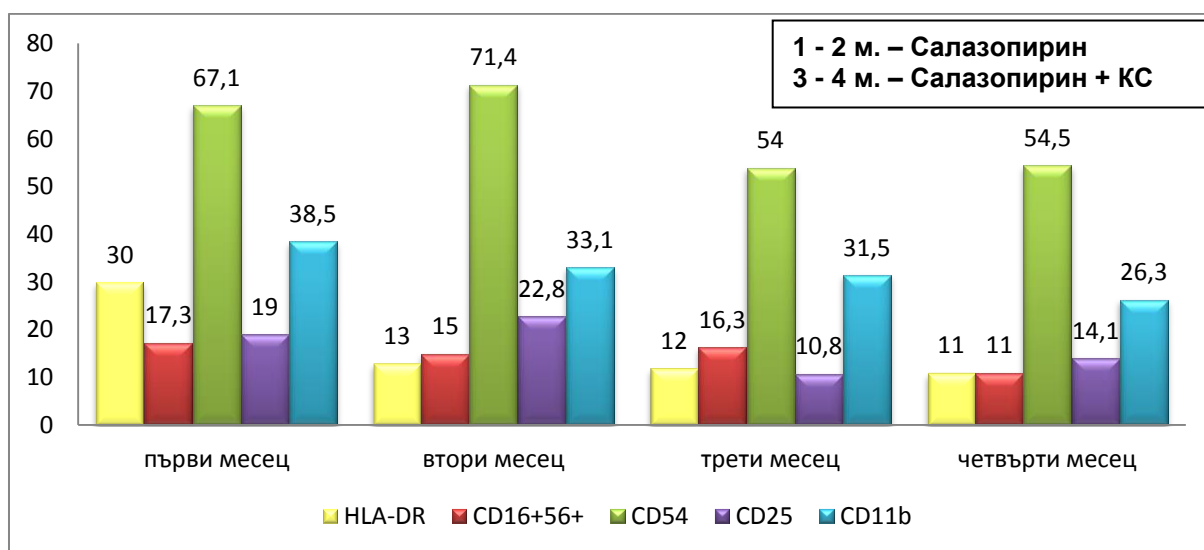
Случаи от практиката

Случай от практиката №1

Жена на 32 г. с лека форма на ЯК – проктит. Проследена е в рамките на 16 седмици. Наблюдавани са два спонтанни релапса на 8 и 16 седмица, на фона на лечение със Салазопирин. Поради тази причина към базисната терапия е добавено лечение с метилпреднизолон 20 мг. под формата на клизма (фиг. 34 и 35).



Фиг. 34. Лека форма на активност на ЯК



Фиг. 35. Промени в стойностите на лимфоцитните маркери в хода на лечение на пациент с лека форма на активност на ЯК

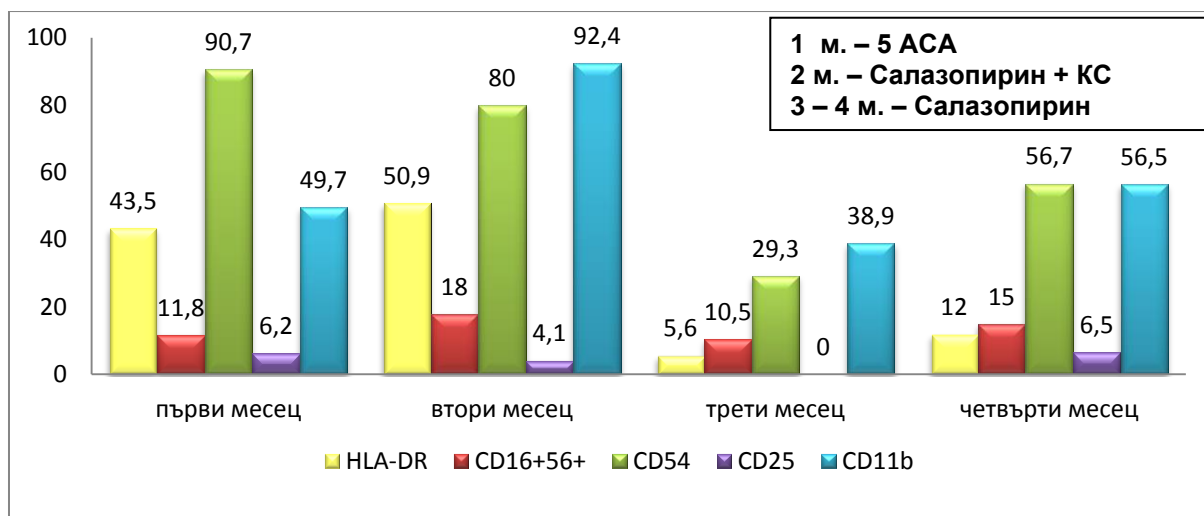
В хода на проведеното топично лечение с кортикостероиди се наблюдава снижение на CD25 и CD11b спрямо периода от монотерапия със Салазопирин.

Случай от практиката №2

Мъж на 17 г. с хронично - персистираща форма на ляв ЯК с умерена активност. Проследяването на адхезионните молекули CD54 и CD11b продължи 16 седмици и показва вълнообразен ход на експресия. Към поддържащото лечение с 5- АСА (Салофалк), на 8-ма седмица бе включен към терапията преднизолон 0,5 мг./кг., което доведе до снижаване на броя на клетки експресиращи адхезионните молекули и до известно нарастване на НК лимфоцитите. От третия месец (12 сед.) терапията продължи със Салазопирин (фиг. 36 и 37)



Фиг. 36. Умерена форма на активност на ЯК



Фиг. 37. Промени в стойностите на лимфоцитните маркери в хода на лечение на пациент с умерена форма на активност на ЯК

В резултат на получените данни можем да считаме, че Т – супресорите, активираните Т – лимфоцити, НК лимфоцитите и адхезионните молекули могат да се използват за определяне тежестта на ЯК и отговора в хода на лечение, както и да се използват като предиктори за определяне на началото на релапс или ремисия.

Снижаването на активираните Т – лимфоцити и клетките, експресиращи адхезионни молекули може да послужи за като добър прогностичен белег, което се потвърждава и от други автори. [42, 96, 174, 189, 211, 222, 224, 250, 282, 283, 323]

От една страна данните от литературата сочат, че: фагоцитите (гранулоцити и моноцити) от периферна кръв се натрупват бързо в зоните на възпаление на червата при пациенти с IBD. [273, 274] Това движение корелира с активността на заболяването. Открито е, че всички периферни имунни клетки мигрират и рециркулират от черва към кръвта и / или от кръвта към червата. Миграцията на тези циркулиращи клетки до зоните на възпаление, се счита за важен фактор в патогенезата на IBD. [96, 114, 195, 224, 237, 268, 269, 276]

От друга страна, съвременният контрол на ХВБЧ при активност и ремисия, изисква намирането на нови методи, даващи информация за локализацията, степента и

разпространението на възпалителния процес. Това е необходимо за провеждане на адекватна, своевременна и достатъчно продължителна терапия, тъй като класическите диагностични критерии (клинични, лабораторни, ендоскопски и морфологични) не винаги са достатъчни за контрол на заболяването и ефективността от приложеното лечение.

При 4 пациента с ЯК, на възраст 18 – 54 (средна възраст 37,6 г.) и локализация на ЯК – лявколит и разпространен, беше извършен флоуцитометричен анализ на лимфоцитни субпопулации и адхезионни молекули в периферна кръв, успоредно с **имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антители, белязани с Tc – 99 m.**

При всички пациенти изследванията са направени 12 месеца след постигане на клинична, ендоскопска и морфологична ремисия на фона на поддържащо лечение с Salofalk 3 g./дневно.

При пациент №3 данните от клиничната ремисия бяха потвърдени ендоскопски и морфологично. При него не се установи натрупване на маркирани гранулоцити в чревната лигавица по време на имуносцинтиграфия, нито повишена експресия на активационните маркери върху лимфоцитите при флоуцитометричното изследване (табл. 5).

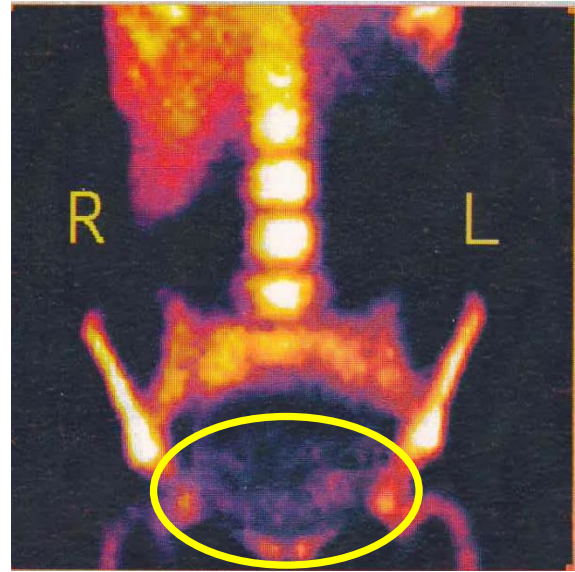
Табл. 5. Резултати от проведените изследвания при групата пациенти с имуносцинтиграфия

Показател	Пациент	№1	№2	№3	№4
CD3		68	50	84	59
CD19		12	10	8	11
CD4		53	28	40	30
CD8		40	48	44	51
HLA-DR		22	28	4	32
CD16+56		16	36	16	20
CD11b		51	62	37	74
CD25		31	23	7	29
CD54		47	45	26	49
ИСГ		+	+	-	+
ФКС		-	+	-	+
ХМИ		±	+	-	+

При други двама пациенти №2 и №4 въпреки данните за клинична ремисия, ендоскопски, морфологично и имуносцинтиграфски се установи активност на заболяването (фиг. 38 и 39).



Фиг. 38. Имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с Tc – 99 m при пациент с ЯК в ремисия. Липсва натрупване на белязани гранулоцити по хода на дебелото черво



Фиг. 39. Имуносцинтиграфия с моноклонални антигранулоцитни антитела, белязани с Tc – 99 m при пациент с ЯК с морфологична активност. Наблюдава се натрупване на белязани гранулоцити по хода на дебелото черво (изображението е видно в областта на малкия таз)

При пациент №1 клиничната ремисия бе потвърдена чрез класическите критерии –ФКС и хистоморфологични данни за отсъствие на възпаление в зоните, от които за взети биопсии. При ИСГ се установи натрупване на белязани гранулоцити по хода на колон десценденс. При флоуцитометричния анализ намерихме повишена експресия на активационните маркери HLD-DR+, CD54+, CD25+, CD11b+върху лимфоцитите. Ревизията на хистологичния препарат установи дискретни белези за персистиране на възпалителния процес. Този факт може да бъде обяснен с наличие на минимално персистиращо възпаление на мукозата, дори и след постигане на клинична и ендоскопска ремисия. Това персистиращо минимално възпаление на мукозата води до бързо възстановяване на клиничните симптоми при спиране или намаляване на противовъзпалителното лечение.

Някои автори обясняват натрупването на белязани гранулоцити по следните механизми: 20 % от инжектираната доза се свързва с циркулиращите гранулоцити и се насочва към зоната на възпалението. Там маркираните гранулоцити навлизат чрез хемотаксис (76 %), през капилярната мембрана (17 %) и повишен кръвоток (7 %). Около 19% от инжектираните антитела циркулират като свободни моноклонални имуноглобулини и се явяват потенциал за белязване на неспецифични IgG при човека. Сравнителни проучвания при болни с ХВБЧ показват, че между 4-я и 24-я час нараства чувствителността (60%-80%) и точността 80 %-85 % на метода при незначително намаляване на специфичността, която се движи между 100 % и 92 %. [9,156,264] ИСГ

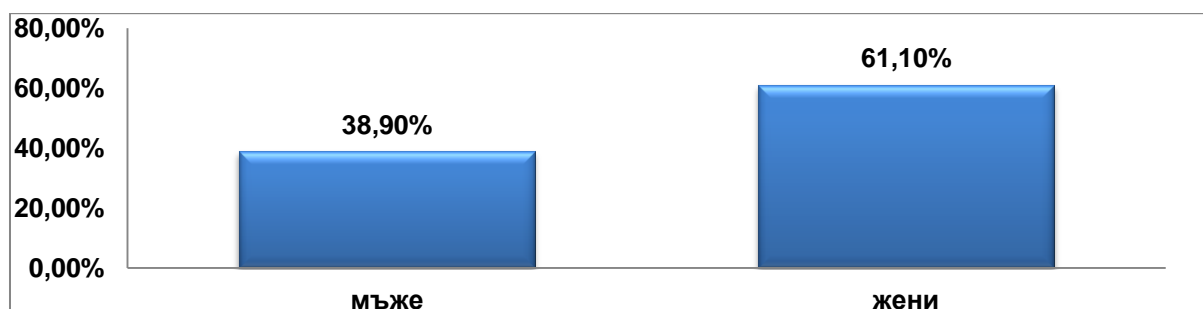
е един неинвазивен метод със сравнително ниско лъчево натоварване (няколко пъти по-ниско от това при КТ и иригография). Той може да се прилага и при тежки форми на ЯК-S3, когато другите методи за диагностика (ФКС и иригография) са противопоказани. Получава се бърз, възпроизводим сцинтиграфски образ на възпалението, като се прецизира степента на възпалителния процес и неговата локализация, дори и в трудно достъпните участъци на гастроинтестиналния тракт. [298]

Флоуцитометричният анализ дава възможност за обективизиране както на ранни, така и на късни активационни маркери на лимфоцитите. Това е особено полезно като се има предвид динамиката на появата на активационни антигени. В някои случаи те се регистрират сравнително бързо- часове след началото на активацията, а в други случаи се откриват дни, дори седмици по-късно. Затова комбинирането на този метод с ИСГ обогатява възможностите за проследяване на възпалителния процес при ЯК.

Приложението на флоуцитометричния анализ и ИСГ в рутинната практика е до известна степен ограничено поради високата цена и необходимостта от специална апаратура. Индикации за самостоятелното, а още по-добре и за комбинираното приложение са: диагностика на тежките форми и усложнени форми на ЯК, диагностика на ХВБЧ при деца (поради ниското лъчево натоварване и неинвазивността на методите), както и не на последно място за елегантен контрол на ефективността от прилаганата терапия.

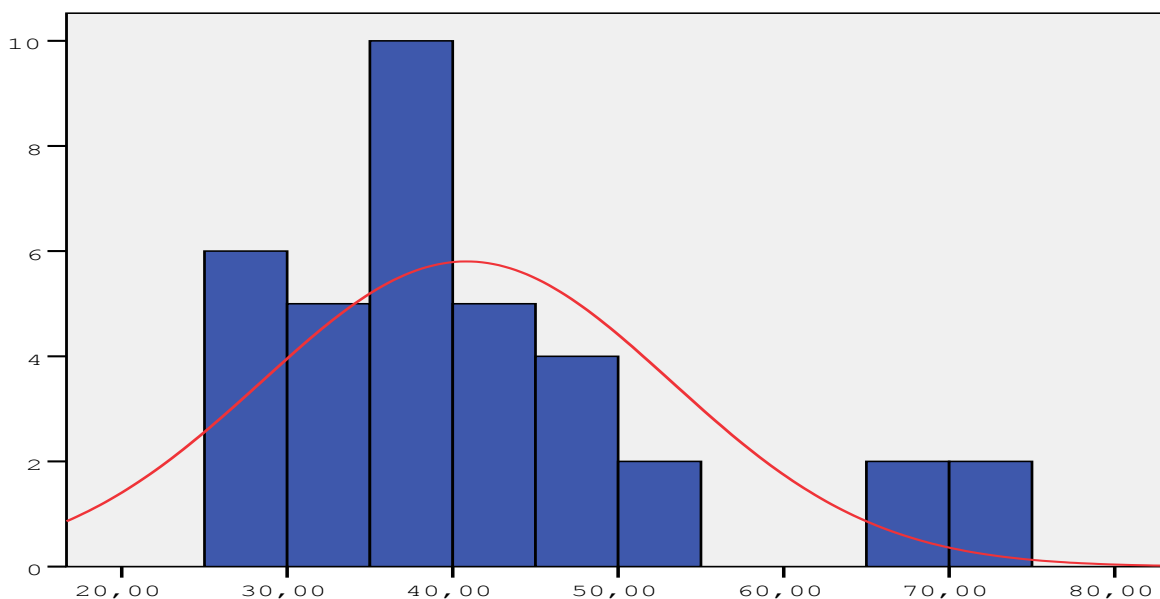
2.2. Анализ на резултатите от изследването на фекален калпротектин при пациенти с клинична и ендоскопска активност и ремисия

В анализа на фекалния калпротектин взеха участие 36 пациента с различни форми, разпространение и стадии на болестта, като 38,90 % са мъже, а 61,10 % жени, на средна възраст 40,8 г. \pm 12,4 г., като минималната възраст на изследваните пациенти е 25 г., а максималната 72 г. (фиг. 40 и 41).

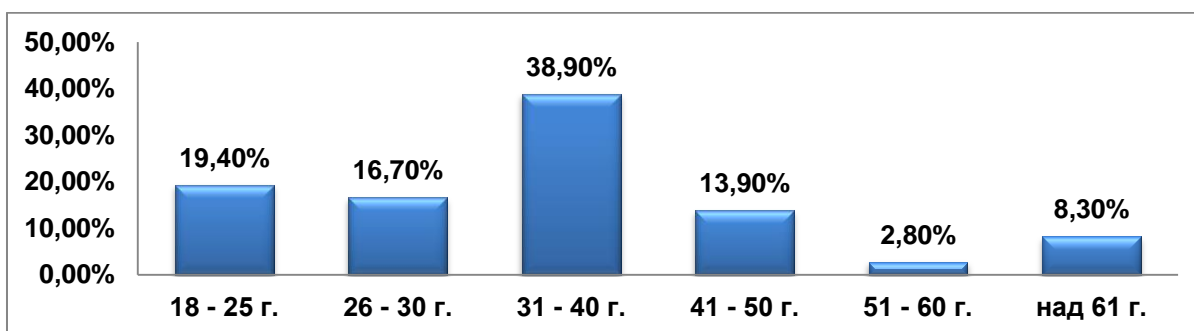


Фиг. 40. Разпределение по пол на пациентите, изследвани за ФКП

Установихме, че в най – голям процент диагнозата ЯК е била поставена на пациентите във възрастовата група 31 – 40 г. (38,90 %), като в по големите възрастови групи имаме нисък относителен дял (фиг. 42).



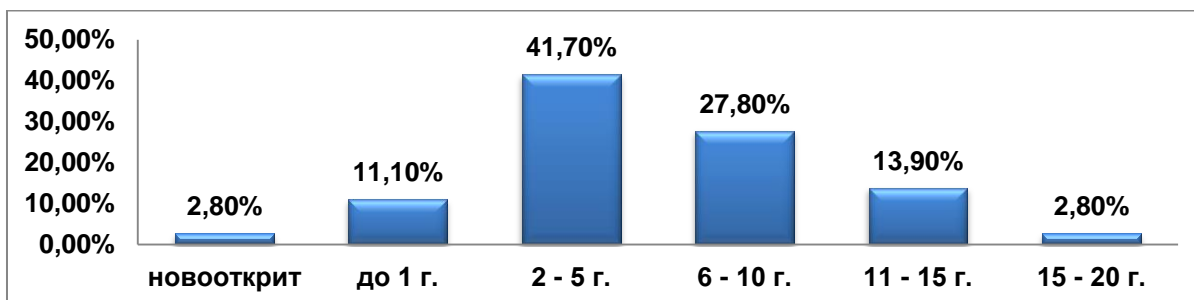
Фиг. 41. Разпределение по възраст на пациентите, изследвани за ФКП



Фиг. 42. Разпределение на пациентите според възрастта на поставяне на диагнозата

Основната част от пациентите - 75% са млади от 18 до 40 годишна възраст.

Разпределението на пациентите според давността на ЯК към момента на провеждане на изследването на ФКП, показва, че основната група се формира от болни с давност между 2 и 5 г. (41,70 %). (фиг. 43)



Фиг. 43. Разпределение на пациентите според давността на ЯК към момента на изследването на ФКП



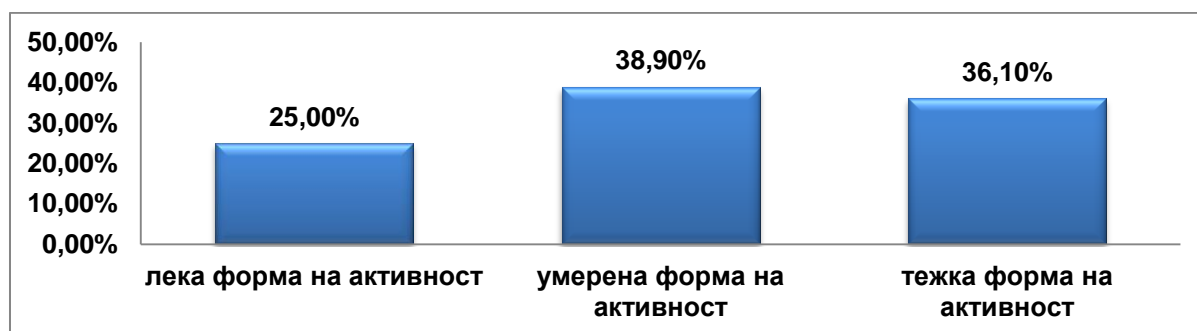
Фиг. 44. Динамика на разпространението на заболяването

Сред пациентите, при които е изследван ФКП преваляра разпространението до флексура лиеналис – ляв колит (63,90 %), като към момента на включване в регистъра се наблюдава преразпределение. Групата на пациентите с ляв колит намалява за сметка на прогресия до разпространен колит от 16,70 % при поставяне на диагнозата до 41,70 % в хода на проследяване на болестта. (фиг. 44).

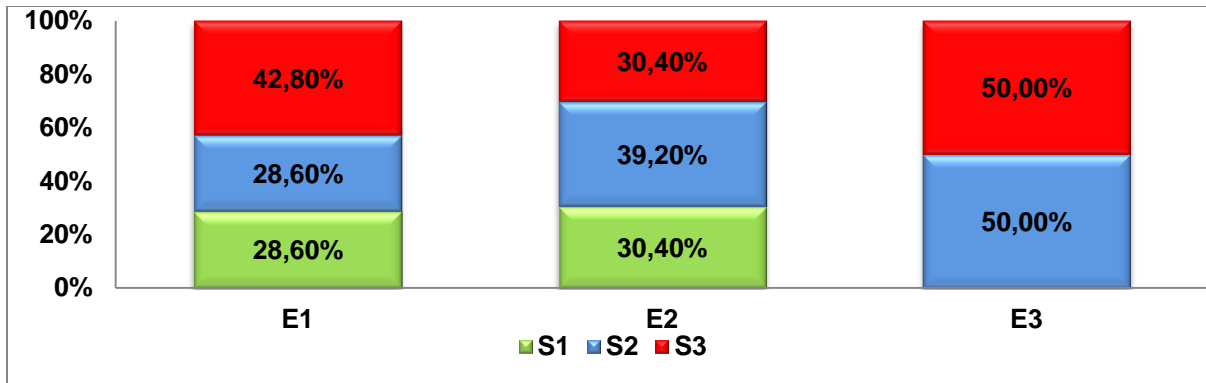
Прави впечатление, че пациентите с проктит в рамките на еволюцията на болестта от 19,70 % са намалели на 11,10 %. Първоначалната група на пациентите с E1 по време на поставяне на диагнозата са прогресирали към ляв колит и панколит.

В групата на E2 към момента на изследване на ФКП има намаление на разпространението на промените към E1, които формират процента от 11,10 %.

При анализа на резултатите констатирахме, че 75 % от изследваните лица са с умерена и тежка форма на активност на ЯК. (фиг. 45) При разглеждането на резултатите според разпространение и активност можем да кажем, че при левия колит се наблюдава основно умерена форма на активност, а при разпространения колит има равномерно разпределение на умерен и тежък по активност. При проктита се наблюдава преваляване на тежките форми на активност. (фиг. 46)



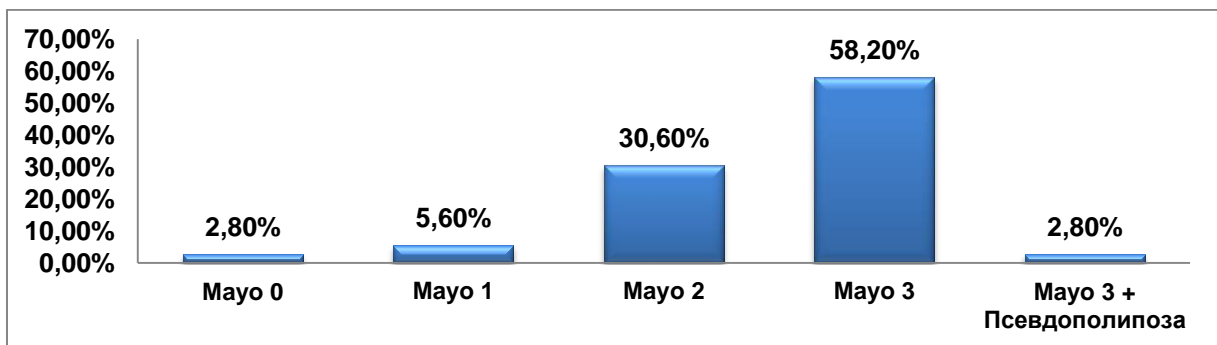
Фиг. 45. Разпределение на пациентите според активността на заболяването по време на поставяне на диагнозата



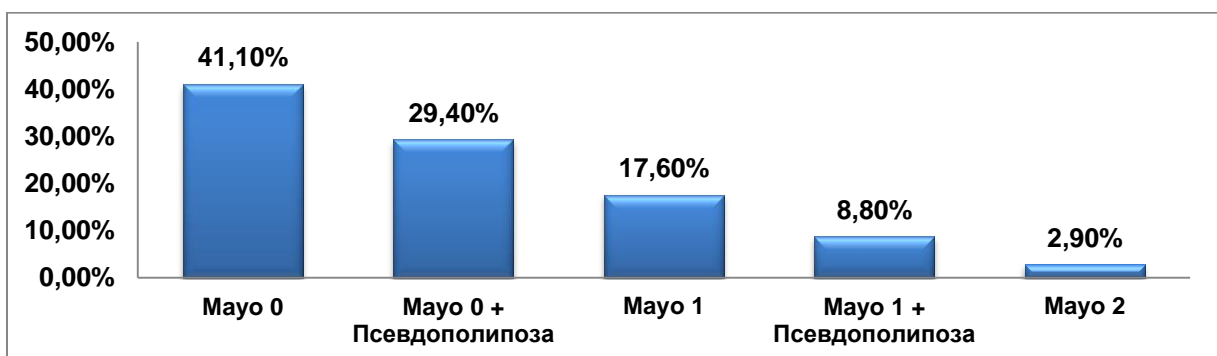
Фиг. 46 . Разпределение на пациентите според разпространението и активността на ЯК

Поради факта, че се касае предимно за пациенти с умерена до тежка форма на активност, независимо от разпространението на процеса, се явява и необходимостта от проследяване на възпалението с други методи- изследване на ФКП.

Основно са изследвани пациенти с умерена до изразена ендоскопска активност по време на клинично активен ЯК. (фиг. 47)



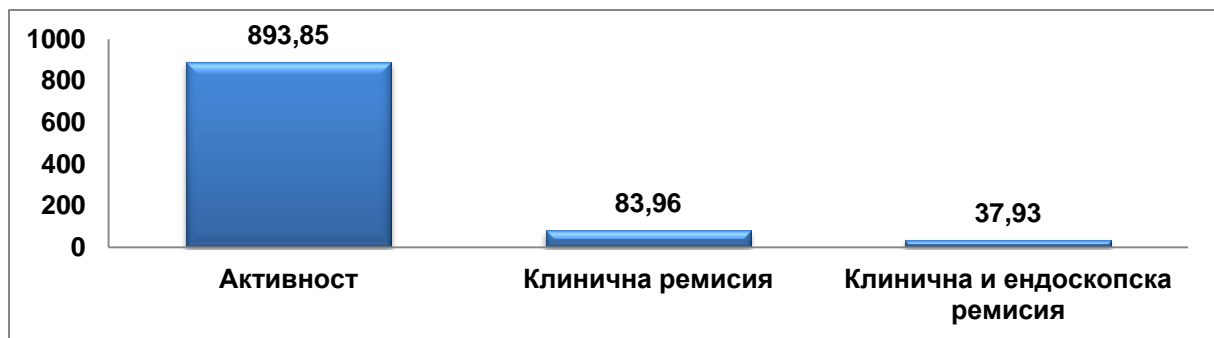
Фиг. 47. Разпределение на ендоскопските промени според ендоскопската класификацията на Mayo по време на клинична активност



Фиг. 48. Разпределение на ендоскопските промени според класификацията на Mayo по време на клинична ремисия

От фиг. 48 прави впечатление, че по време на клинична ремисия се установява лека ендоскопска активност в 26,40 % и умерена такава в 2,90 % от случаите. Наблюдавана бе псевдополипоза при отсъствие на ендоскопска активност (29,40 %) и при лека такава (8,80 %), което говори за недостатъчна ефективност на терапията и персистиране на ливавичното възпаление.

При изследването на ФКП приехме за норма резултатите между 30 и 50 $\mu\text{g/g}$. От данните представени на фиг. 30 се вижда, че има съществена разлика между резултатите на пациентите с клинична ремисия и тези с доказана ендоскопска ремисия ($p < 0,05$).



Фиг. 49. Средна стойност на ФКП при пациенти в различен стадий: активност, клинична ремисия, клинична ремисия с доказана ендоскопска

В изследваната от нас група пациенти не се установи статистическа зависимост между стойностите на ФКП между обхвата и тежестта на ендоскопските промени.

Поради трудния терапевтичен контрол на тази група пациенти, се взе решение да се изследва ФКП не само в стадий на активност, но при 8 пациента да се проследи и в различни етапи на лечение. Както е известно и от данните на други автори, проследяването чрез ФКП има по-голяма стойност.[15, 144, 180, 192, 254, 289]

Проследени пациенти

Проследен пациент №1

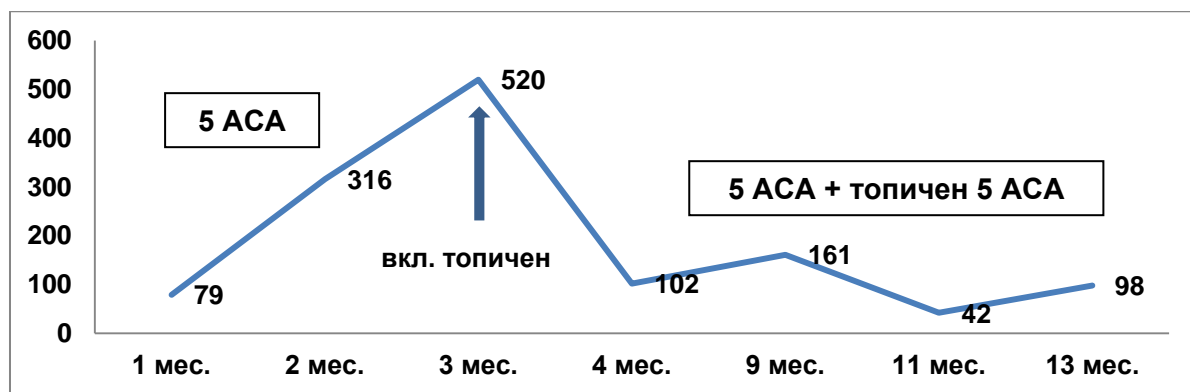
Мъж на 47 г., с давност на ЯК (Е2, S2) – 7 г., Mayo 2 ендоскопска активност с псевдополипоза, след няколко тласъка, се формира кортизонова зависимост, поради което през 2013 година, при пореден тласък е взето решение към базисната терапия с 5- АСА да се добави AZA в доза 2 мг/кг. През месец юни 2013 година, пациентът е със стойност на ФКП над 1800. Направена промяна в терапията и през август същата година стойностите на ФКП спадат до 456 $\mu\text{g/g}$, а в края на годината ФКП е 50 $\mu\text{g/g}$. Пациентът е в трайта клинична ремисия от края на 2013 година до средата на 2014 година, като запазва стойности на ФКП 50 $\mu\text{g/g}$.

Проследен пациент №2

Жена на 33 г., която през последния триместър на болестта отключва ЯК – E1, S1 с необилна хематохезия. След раждането състоянието се влошава бързо, пациентката формира остър тежък ЯК – E3, S3. Поради липса на отговор към висока доза КС. Обсъдена е възможността за тотална проктоколектомия, и като спасителна терапия се включва инфликсимаб в доза 5 мг/кг, по схема 0, 2, 6 седмица и поддържащо лечение на всеки 8 седмици. След шестата апликация на инфликсимаб итравенозно, бе извършена контролна ФКС – Mayo 0 при E3, S0. Терапията с инфликсимаб продължава три години- 38 месеца и при контролна ФКС (02.2013 г.) - Mayo 0. Последващите две контролни изследвания на ФКП дават отрицателни резултати (под 50 µg/g). Пациентката е в трайна клинична, ендоскопска и морфологична ремисия.

Проследен пациент №3

Мъж на 25 г. с две годишна давност на ЯК – E2, S2. Стартира проследяването с ендоскопска активност Mayo 2. На фона на лечение с 5- АСА – 2,0 г/дн. до 3,0 г/дн., пациентът прави втори тласък с покачване на ФКП с приблизително 6,5 пъти над изходния (фиг. 50). За периода от един месец е приложен топичен кортикостероид – (Budenofalk®пяна). Наблюдава се значително намаляване на стойностите на ФКП и запазване на тази тенденция за следващите 9 месеца. Между четвъртия и деветия месец има лека тенденция към покачване на ФКП, без поява на клинични симптоми за активност. Към терапията с таблетки 5- АСА, добавихме топичен 5- АСА (Salofalk® епета), при което се запази тенденцията на ФКП под 100 µg/g.

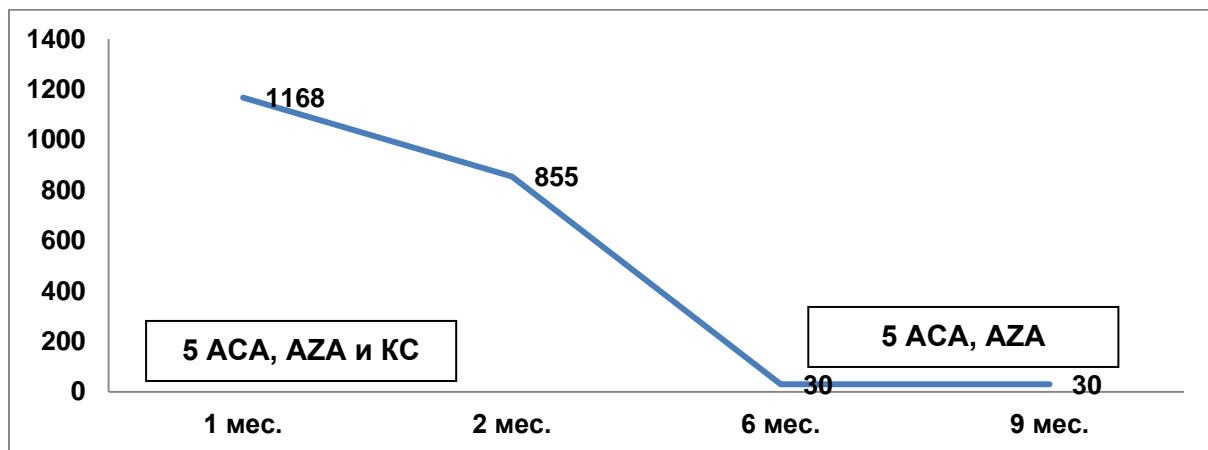


Фиг. 50. Проследяване на стойностите на ФКП в хода на лечение с топичен КС и топичен АСА

Около 12-я месец бе извършена контролна ФКС, наблюдавана бе картина на ендоскопска ремисия - Mayo 0.

Проследен пациент №4

Жена на 51 години с ЯК-E2S2, която спира самоволно лечението с 5-ASA. След около 3 месеца се появява релапс с висока активност и прогресия на разпространяването на ендоскопските промени- E3 S3, ендоскопски скор Mayo 3 и високи стойности на ФКП. Започнато е лечение с глюкокортикоиди. Поради оформяне на стероидна зависимост, към терапията се добави AZA в доза 2 мг/кг с последващо проследяване на ФКП. (фиг. 51)



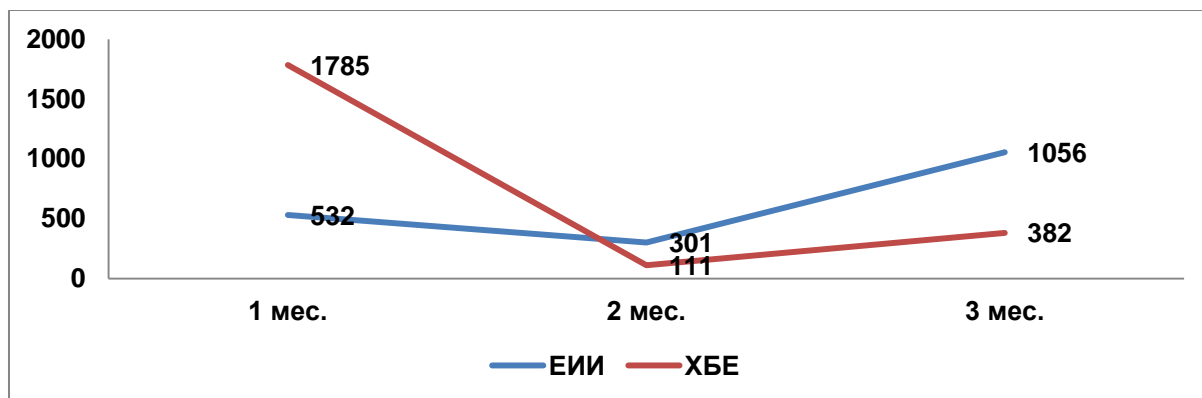
Фиг. 51. Проследяване на стойностите на ФКП в хода на лечение с AZA

На 6-тия месец от въвеждането на AZA се наблюдава снижаване на ФКП под 30 µg/g. На 9-тия месец от това лечение, контролните ФКС- показват Mayo 0, E3 S0 и ФКП под 30 µg/g, т.е. приложената терапия е действаща и има данни за клинична и ендоскопска ремисия.

Проследен пациент № 5 и 6

В този случай са описани две пациентки на възраст 39 и 36 години, които не са отговорили на конвенционалната терапия с 5- ASA. Наблюдават се флукутации на стойностите на ФКП (фиг. 52). Поради поява на клинична активност, хематохезия и увеличен брой изхождания към терапията се добави кортикостероид. При снижаване на дозата на кортикостероидната терапия, се наблюдава постепенно покачване на стойностите на ФКП, което е предвестник за предстоящ релапс, насочва към формиране на стероидна зависимост и необходимост от промяна на лечението.

Е.И.И. е с ЯК – E2S2 с давност на заболяването около 6 години, която постъпва в клиниката с пореден тласък на ЯК- Mayo 2. Към терапията с 5- ASA са добавени глюкокортикоиди в постеренно снижаваща доза. При проследяването се вижда, че към втория месец при отсъствие на клинични симптоми от хематохезия, коремна болка и диария, нивата на ФКП са се снижили. При преустановяване на лечението с КС, пациентката прави релапс, който е предшестван от покачване на ФКП към 3 месец. При проследяването се установи, че се формира стероидна зависимост и се добави AZA в доза 2 мг/кг.



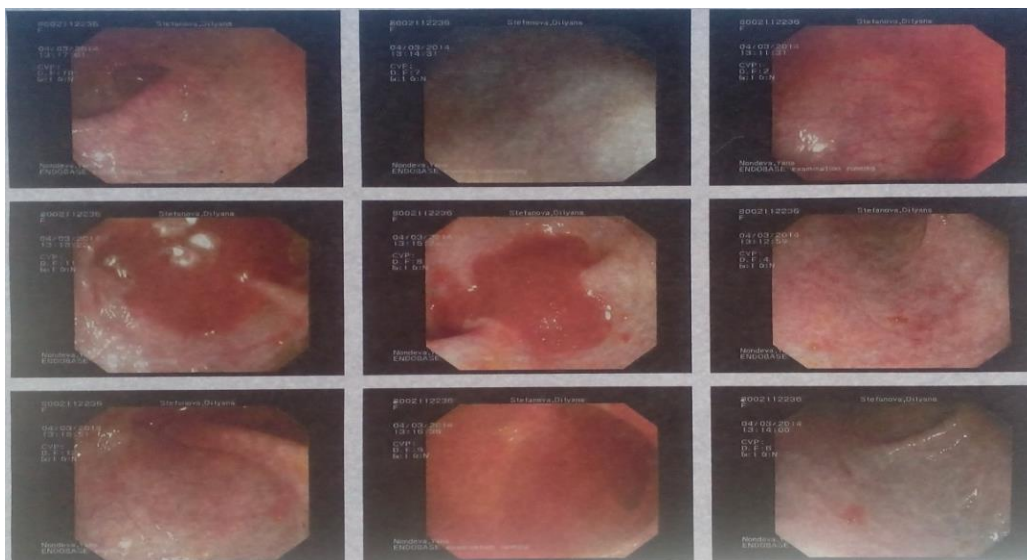
Фиг. 52. Проследяване на стойностите на ФКП при пациенти, неотговорили на лечението с 5 АСА

Х.Б.Е. е 36 годишна жена с ЯК Е2 S3 с давност на болестта 5 години, в началото на проследяването е с прояви на тежка форма на активност на болестта и ендоскопски промени, които отговарят на Mayo 3 и псевдополипоза. На фона на активното лечение, пациентката е изписана с клинична ремисия и снижаване на дозата на КС. При проследяването, при отсъствие на клинични симптоми и нормални лабораторни изследвания, на 2- рия месец има спадане на ФКП над 10 пъти. Поради постепенното покачване на ФКП успоредно със спиране на КС лечение, се обсъди възможността да се касае за стероидна зависимост и се включи AZA в доза 2 мг/кг. И в двата случая проследяването на ФКП предсказва формирането на стероидна зависимост и необходимостта от промяна в терапията.

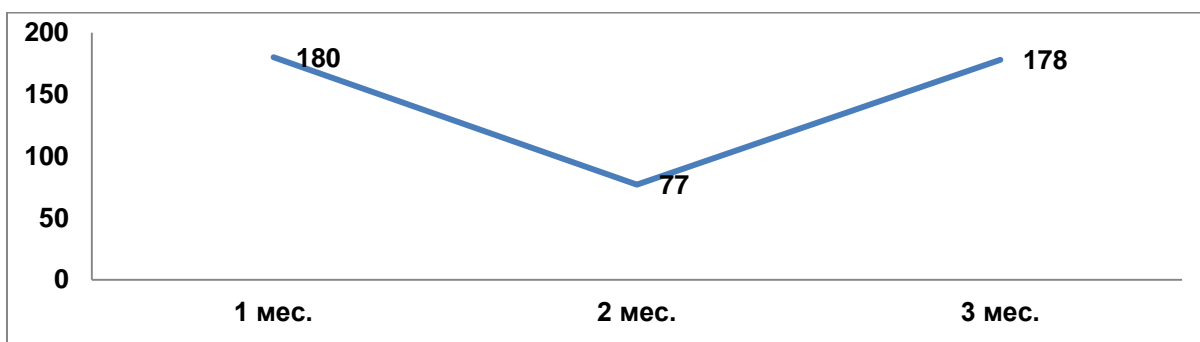
Проследен пациент №7

Жена на 34 г. с давност на болестта 3 г., която при откриването е преценена като Е2 S2 и започва лечение с 5 -АСА и КС. При снижаване на КС терапия на третия месец е извършена проследяваща ФКС – Е2, S1, Mayo2. (фиг. 53) Продължава снижаването на КС. Контролния ФКП насочва към начало на ендоскопска ремисия (фиг. 54).

Три седмици след спиране на КС терапия без хематохезия, коремна болка, контролния ФКП на третия месец достига изходните нива от проследяването. При пациентката е извършен ДНК анализ за типизиране на генни полиморфизми. Установено е, че има генотип Вс/1 (rs41423247)- С/С хомозигот, което предполага липса на отговор спрямо КС и формиране на зависимост. На контролната ФКС се установи Mayo 3, Е3, S3. При пациентката започна подготовка за лечение с анти TNF-alpha препарат- Adalimumab (Humira®).



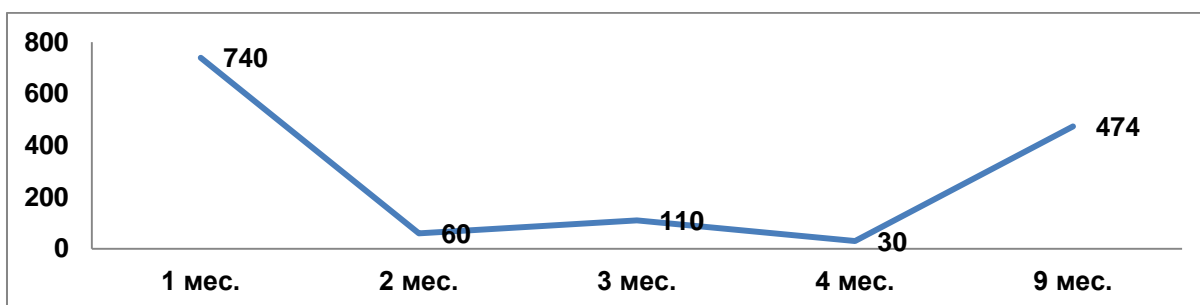
Фиг. 53. Ендоскопски образ на пациент с активен ЯК



Фиг. 54. Проследяване на стойностите на ФКП при пациент, формиращ стероидна зависимост

Проследен пациент №8

Мъж на 40 г. с давност на ЯК 3г, E2, S2, който се повлиява добре от приложеното лечение с 5- АСА. Формира се клинична ремисия, като проследяването на нивата ФКП насочват също към клинична ремисия (фиг. 55).



Фиг. 55. Проследяване на стойностите на ФКП при пациент след клинична, ендоскопска ремисия и предстоящ релапс

На четвъртия месец е извършена проследяваща ФКС - Mayo 0, E2, S0. Пациентът продължава да е на монотерапия с 5- АСА и изследва ФКП. Към 9-тия месец от проследяването, започва покачване нивата на ФКП, като предвестник на релапс. Контролната ФКС на 11 месец, показва Mayo скор 2, при отсъствие на влошено общото състояние с епизоди от оскъдна хематохезия средно по един път на 10-15 дни.

2.3. Специални ситуации в практиката

Концепция, бременност, раждане и развитие на болестта.

Група от 11 пациенти (8 жени и 3 мъже) на средна възраст 36,18 години (от 33 до 40 години) описват раждането на дете в семейството и приема на медикаменти преди, по време и след бременността - за жените, и прием на медикаменти преди забременяване на съпругата- за мъжете.

Пациент №1/А.Х.А., на 40 години, има поставена диагноза ЯК на 18 г- E2S2 . Има две бременности след поставяне на диагнозата. По време и на двете бременности преустановява самоволно лечението поради страх от влияние на 5-ASA върху развитието на детето. Спирането на лечението води до релапс. Хоспитализирана е по време на бременностите поради кървене. Ражда последователно две здрави деца с нормално телесно тегло. По време на изследаване е в активност, с КЖ –IBDQ- 147, SF – 36 – физическо здраве – 47, SF – 36 – психическо здраве – 45.

Пациент №2/ Н.Х.Й. на 34 години, има поставена диагноза ЯК на 26 г.възраст- E3S2. Над 5 тласъка на болестта, с формиране на КС зависимост и включване към лечението с 5-ASA и AZA 2 мг/кг т. Пациентката е имала менархе на 12 годишна възраст, две бременности след поставяне на диагнозата, завършили с два спонтанни аборта. Няма деца. Никога не е приемала контрацептиви. В момента на попълване на анкетата е с разпространен активен колит с псевдополипоза, Mayo скор 3, E3S3 и КЖ – IBDQ- 106, SF – 36 – физическо здраве – 46, SF – 36 – психическо здраве – 41.

Пациент №3/Д.С.С. на 34 години описва хематохезия по време на двете си бременности. След първата бременност е извършена в амбулаторни условия ФСС- без промени. Втората бременност протича също с хематохезия. Последвалата ФКС, установява дебют на ЯК- E2S2. Започнато лечение с 5-АСА и КС, в снижаваща се доза. При контролната ФКС установено E2S1-0. След спиране на КС в рамките на 3 месеца, прави ранен релапс. Извършен е ДНК анализ за генотипизиране на полиморфизми Вс/1(rs41423247) в гена NR3C1 c1019T>A, p Leu155His(rs121502220) в гена NALP1(NALP1). Установена е, по отношение на маркера Вс/1(rs41423247) - С/С мутация, което предполага генетично кодирана липса на отговор към КС. Контролната ФКС показва Mayo скор 3, E3S3. Предстои лечение с анти-ТНФ- алфа медикамент. КЖ –IBDQ- 135, SF – 36 – физическо здраве – 55, SF – 36 – психическо здраве – 51.

Пациент №4/М.В.А. на 30 години по време на първа бременност, през третия триместър се появява хематохезия, проведена ФСС- язвен проктит E1S1. Започнато лечение със Салофалк супозитории от 500 мг. Родено е здраво доносно дете. След раждането постепенно, въпреки лечението, състоянието се влошава, хематохезията се засилва и пациентката е хоспитализирана с остър тежък колит. Високата доза на

глюкокортикоиди 1 мг/кг т. не променя клиничната картина и състоянието на пациентката остава много тежко. Обсъдена е възможността за проктоколектомия. Като „спасителна” терапия е започнато лечение с Infliximab- i. v.- 5 mg/kg на 0, 2, 6 и след това на всеки 8 седмици. След 3-тата апликация постепенно състоянието се подобрява. Включен е 5-АСА- 4,0г/дн. Контролните проследяващи ФКС на 6, 12, 24 и 36 –тия месец от лечението показват ендоскопска и морфологична ремисия-Е3S0 (последната след 12 –тия месец) и добро качество на живот. КЖ – IBDQ- 197, SF – 36 – физическо здраве – 53, SF – 36 – психическо здраве – 48.

Пациент №5/И.В.Я. на 38 години има втора бременност след поставяне на диагнозата ЯК-Е1S1. По време на цялата бременност не преустановява лечението с топичен 5- АСА. Показва стабилна клинична ремисия. Няма оплаквания. Родено е здраво, доносено с нормално физическо и нервно-психическо развитие дете. КЖ – IBDQ- 196, SF – 36 – физическо здраве – 56, SF – 36 – психическо здраве – 47.

Пациент №6/С.А.Г. с установен ЯК-Е2S2 на 32 години, след две годишна давност на болестта, която протича с 2 релапса, има втора бременност. По време на цялата бременност е с умерена активност и персистираща хематохезия, стойности на Нв – 87-103. Приема без прекъсване 5-АСА таблетки в доза 3,0 г/дн. Ражда се здраво доносено дете. След раждането влиза в клинична ремисия, която продължава 24 месеца. КЖ – IBDQ- 110, SF – 36 – физическо здраве – 51, SF – 36 – психическо здраве – 31.

Пациент №7/П.П.К. с ЯК на 34г. с дебют на ЯК на 24 години Е2 S2, който еволюира до Е3S2-3. Забременява след поставяне на диагнозата ЯК на 27 годишна възраст при клинична ремисия. Не преустановява лечението с 5-АСА. Поради релапс, има неколкократно хоспитализации по време на бременността. Родено е здраво доносено дете, което в рамките на 3 месеца след раждането има диария, хоспитализирано и изследвано задълбочено. Не се изолира патогенен причинител, който да се свърже с появата на диария. Не се наблюдава изоставане в растежа и нервно-психическото развитие. КЖ – IBDQ- 167, SF – 36 – физическо здраве – 50, SF – 36 – психическо здраве – 46.

Пациент №8/А.Б.А. на 30 годишна възраст, по време на втора бременност в рамките на втори триместър, отключва ЯК-Е2S2. По време на третия триместър е неколкократно хоспитализирана лекувана с 5-АСА и КС. Родено е здраво доносено дете с нормално нервно-психическо развитие. След раждането пациентката прави няколко релапса, формира стероидна зависимост. Към базисната терапия с 5- АСА е включен е и AZA 2мг/кг т. КЖ – IBDQ- 120, SF – 36 – физическо здраве – 61, SF – 36 – психическо здраве – 47.

Пациент №9/А.С.М.,м., на 36 години с давност на ЯК 14 години, установен на 22 години. Има две родени деца. По време на зачеването на първото дете приема само 5-АСА, по време на второто- 5-АСА и AZA. Двете деца са родени здрави, доносени и показват нормално физическо и нервно-психическо развитие. КЖ – IBDQ- 182.

Пациент №10/Г.М.А.,м., на 40 години. Давност на болестта 10 години. Началната форма е Е2S2. Формира разпространен колит Е3S2 до 3 без ясно

отграничени периоди на клинична ремисия. Поради липса на ефект от терапията с 5-ASA и AZA 2 мг/кг т., провежда и 3 апликации на *Trichurus suis ova*, без отговор и промяна в хода на болестта. Има родено здраво дете след поставяне на диагнозата. При семейното планиране, преустановява по собствено желание лечението с 5-ASA до забременяване на съпругата. КЖ – IBDQ- 97, SF – 36 – физическо здраве – 50, SF – 36 – психическо здраве – 42.

Пациент №11/Н.К.Д. на 40 години, с установен ЯК на 23 г. възраст. [Фамилна анамнеза: по-голям брат с ЯК, с дебют на 14 годишна възраст, по –късно установен и анкилозиращ спондилит HLA- B27(+)]. Има родени две деца след поставяне на диагнозата ЯК. В рамките на семейното планиране и двата пъти преустановява по собствено желание лечението с 5-ASA до забременяване на съпругата. Родени са здрави доносени деца с нормално нервно-психическо развитие. КЖ –IBDQ- 92, SF – 36 – физическо здраве – 51, SF – 36 – психическо здраве – 48.

Може да обобщим: при три от жените бременността, първа или поредна, води до отключване на болестта по време на втория или третия триместър. И трите бременности завършват с раждане на здрави деца с нормално физическо и нервно-психическо развитие. След раждането и при трите жени се наблюдава влошаване на състоянието. При две от пациентките се формира кортизонова резистентност. При едната към базисното лечение е добавен AZA, а при другата предстои да се включи анти-ТНФ лечение. Една от пациентките след раждането развива остър тежък колит. Ранното включване на анти-ТНФ (Infliximab) предотвратява проктоколектомията и води до постигане на клинична и ендоскопска ремисия на 6- тия месец, а след 12-тия месец от терапията и морфологична ремисия. Наблюдението и лечението с анти-ТНФ продължава 48 месеца. Персистира „дълбока” (пълна) ремисия- клинична, ендоскопска и морфологична.

При четири от осемте жени, бременността, първа или поредна, е в хода на установения ЯК. Бременността води до релапс, хоспитализации, коригиране на лечението. Родени са четири здрави деца от три от жените. При една от пациентките - двете бременности завършват с аборт.

Една от пациентките установен с проктит E1S1, има последваща втора нормална бременност, по време на която е в клинична ремисия и ражда здраво дете с нормално нервно-психическо развитие.

Двама от мъжете спират лечението си с 5-ASA преди забременяване на съпругите си. Един от пациентите приема 5-ASA преди първата бременност на съпругата си, а преди втората бременност е на лечение с 5-ASA и AZA.

Шест от пациентките в тази група никога не са приемали контрацептиви, а две са вземали преди поставяне на диагнозата ЯК.

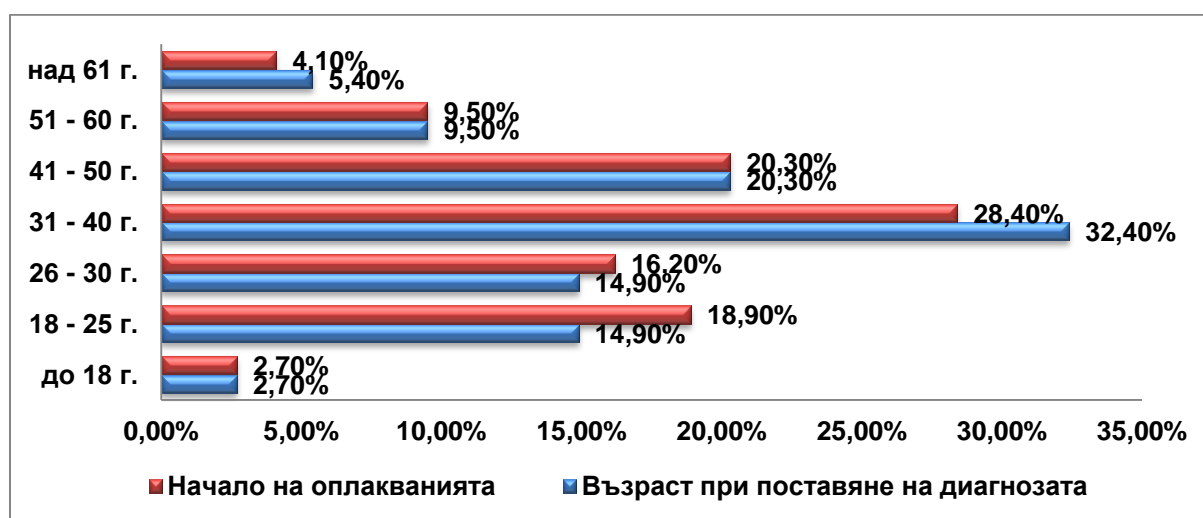
3. Качество на живот при пациенти с ЯК

В оценката на качеството на живот взеха участие 74 пациента с ЯК, от които 41,90 % са мъже, а 58,10 % са жени на средна възраст 43,9 г. ± 12,6 г., като минималната възраст е 20 г., а максималната 72 г.

Табл. 6. Социо-демографска характеристика на изследваните лица

Показател		Разпределение
Пол	Мъж	31/ 41,90 %
	Жена	43/ 58,10 %
Възраст	Средна възраст	43,9 г. ± 12,6 г.
	Мин. възраст	20 г.
	Макс. Възраст	72 г.
Семейно положение	Семеен/а или съжителство	55/ 74,30 %
	Несемеен/а	8/ 10,80 %
	Разведен/а	10/ 13,50 %
	Вдовец/а	1/ 1,40 %
Етнос	Български	65/ 87,80 %
	Турски	7/ 9,50 %
	Еврейски	-
	Арменски	1/ 1,40 %
	Ромски	-
	Друг	1/ 1,40 %
Образование	Без образование	-
	Начално	-
	Основно	3/ 4,10 %
	Средно	32/ 43,20 %
	Полувисше	3/ 4,10 %
Трудова заетост	Висше	36/ 48,60 %
	Работещ	58/ 78,40 %
	Безработен	6/ 8,10 %
	Учещ	1/ 1,40 %
	Домакиня	2/ 2,70 %
	Пенсионер	7/ 9,50 %

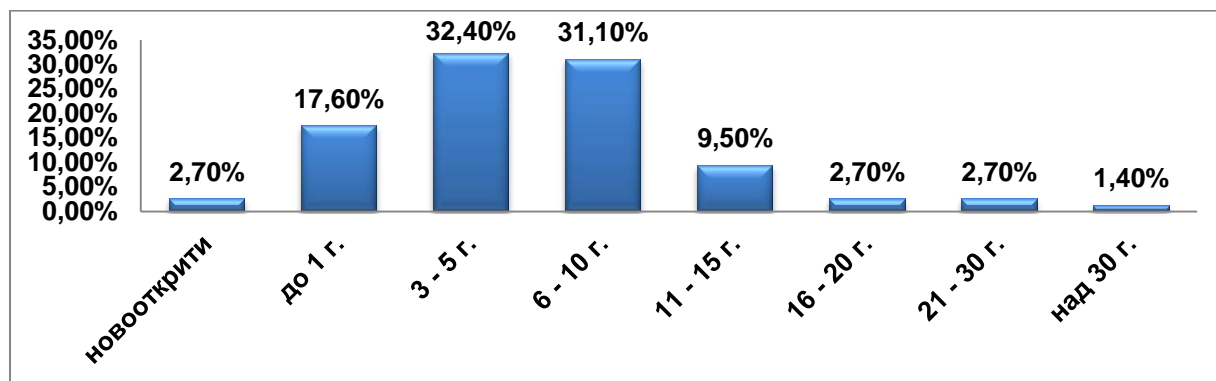
Значителната част от анкетираните лица са семейни или живеят на семейни начала (74,30 %), от български етнос (87,80 %), с висше образование (48,60 %) и работещи (78,40 %) (табл. 6).



Фиг. 56. Начало на оплакванията и поставяне на диагнозата

Резултатите от фиг. 56 показват, че пълно съвпадение на времето между появата на оплаквания и поставянето на диагнозата ЯК има във възрастовите групи до 18 г. и от 41 до 60 г. При останалите групи се наблюдава забавяне във времето на поставяне на диагнозата, като във възрастовата група 31 – 40 г. процента на диагностицираните е по – висок от този на пациентите с оплаквания, което са дължи на забавянето в диагнозата от предшестващите периоди (18 – 25 г. и 26 – 30 г.).

Повече от половината от изследваните пациенти са с давност на заболяването от 3г. до 10 г. (63,50 %) (фиг. 57).



Фиг. 57. Давност на заболяването към момента на изследването

Новооткритите случаи в тази група са 2,70 %, а с давност над 15 г. са общо 6,80 %.



Фиг. 58. Обхват на заболяването по време на поставяне на диагнозата и по време на провеждане на изследването

На фиг. 58 са представено разпределението на пациентите според обхвата на болестта преди и по време на изследването за качество на живот. От резултатите се вижда, че при поставяне на диагнозата са преобладавали пациенти с проктит и ляв колит, докато към момента на изследването се наблюдава превес на пациентите с разпространен колит ($p < 0,001$).

При анализа на обхвата на заболяването по време на поставяне на диагнозата и провеждането на изследването беше намерена значителна зависимост ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Към момента на изследване преобладават пациентите с ЯК, при които има разпространен обхват. От литературата е известно, че ЯК е динамично заболяване, с течение на времето до 50% от пациентите показват промяна в обхват на възпаление. Някои автори описват рискът от проксимална прогресия на ЯК от 41-45% за десет годишен период от време. [23] Скорошни данни от изследвания на незасегнатата лигавица при пациенти с ЯК показват, че има различия на молекулно ниво, които вероятно под въздействието на външни фактори допринасят за прогресията на болестта. [303]

От изследваните лица в процес на прогресия са 1/3 от тях или 33,80 %, докато 2,70 % показват към момента на изследване намаляване на обхвата на разпространение. (фиг. 59).



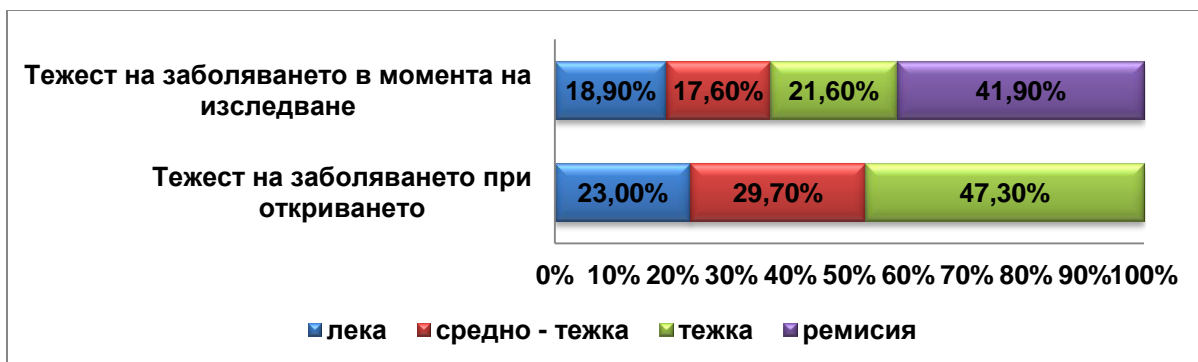
Фиг. 59. Динамика в разпространението на ЯК

Интересно е да се проследи групата на пациентите, които имат прогрес в обхвата на заболяването. Тези, които са с проктит и давност на болестта от 3 до 10 г. прогресират до ляв колит. В групата на пациентите с ляв колит отново тези, които са с давност от 3 до 10 г. прогресират до разпространен колит, като преобладават тези с давност на заболяването от 6 – 10 г.

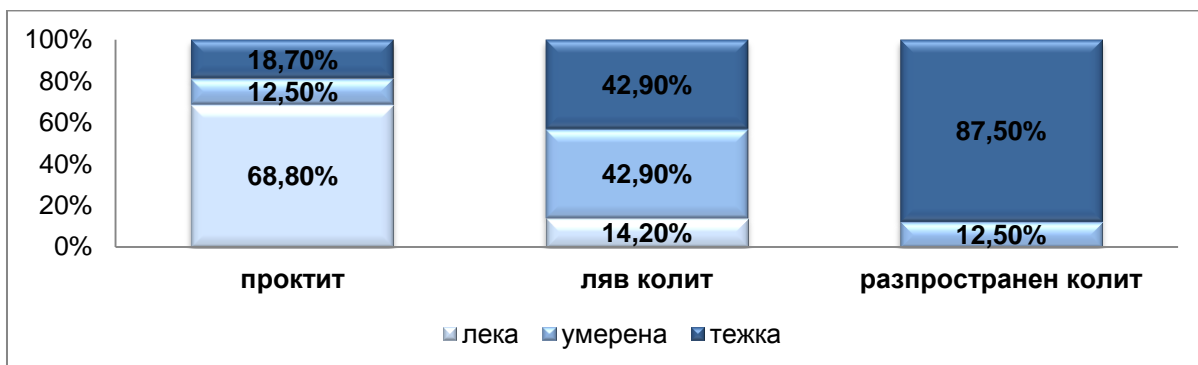
Нашите резултати показват, че давността на ЯК от 6 до 10 г. се свързва с разпространение на болестта във всички локализации.

При 47,30 % от изследваните лица, констатирахме, че са били с изразена активност по време на диагностициране, докато при изследването на КЖ, 41,90 % от пациентите са посочили, че са в ремисия (фиг. 60).

Тези, които са достигнали клинична ремисия представляват разнородна група – 10,80 % са били с лек ЯК, 13,50 % с умерена форма и 17,60 % с тежка форма на активност, при откриване на болестта.

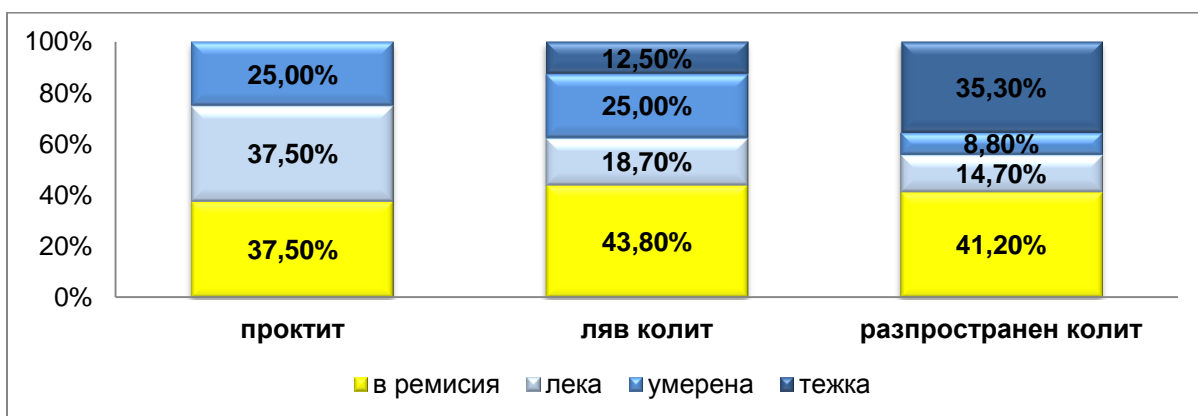


Фиг. 60. Тежест на заболяването



Фиг. 61. Обхват и тежест на ЯК при поставяне на диагнозата

Данните представени на фиг. 61 показват разпределението на пациентите според тежестта и обхвата на болестта към момента на поставяне на диагнозата. Между двата показателя беше намерена значителна зависимост ($r = 0,55$; $p < 0,001$), която показва, че при нарастване на обхвата на заболяването нараства и неговата тежест, като при разпространения колит преобладават тежките форми, докато при проктита преобладава леката форма на активност.



Фиг. 62. Обхват и тежест на ЯК при попълване на въпросниците за КЖ

Както се вижда от фиг. 62 пациентите в ремисия са почти равномерно разпределени в трите форми на локализация на болестта.

По – голямата част от изследваните пациенти имат екстраколонни прояви, самостоятелно изразени или в комбинация, които са представени на фиг. 63.

От групата на тези, които имат засягане на черен дроб 5,4 % са с първичен склерозиращ холангит (ПСХ) и 4,10 % имат HBsAg (+) положителен.

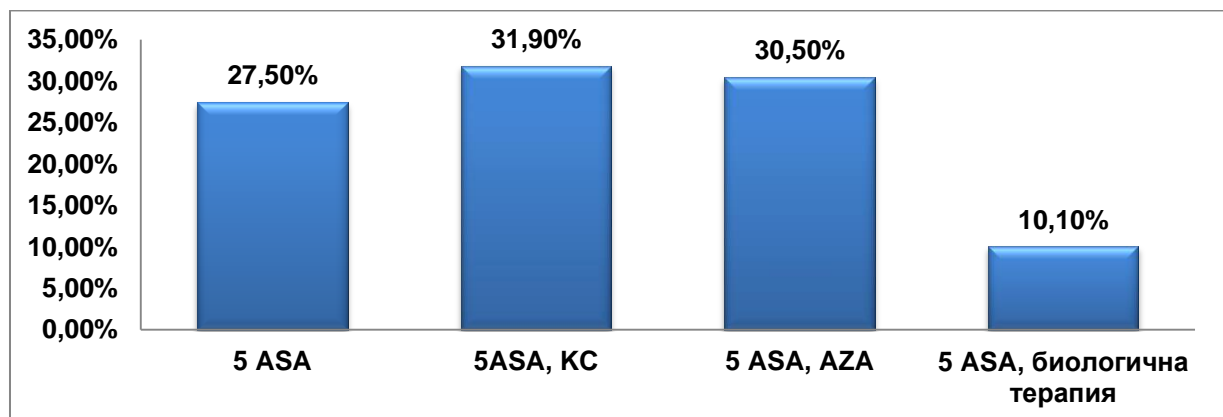
Ставните болки са най – често представените екстраколонни прояви (46,00 %).

Нашите данни съществено се различават от резултатите на Кадиян за екстраколонни прояви при хронично рецидивиращата форма на ЯК: съдовите увреждания-2,6%, ставни 7,7%, кожни 3,1%, очни -2,6%. При хронично персистиращата форма на ЯК при пациентите на Кадиян: съдови увреждания имат 16,3%, ставни- 10,2%, кожните прояви са в 6,1%, очно засягане в 4,1 %.[7] Вероятно разликата произтича от различната методология на обобщаване на данните и от факта, че в нашата извадка са изследвани пациенти, при които в 48% се установява тежка форма на активна болест.



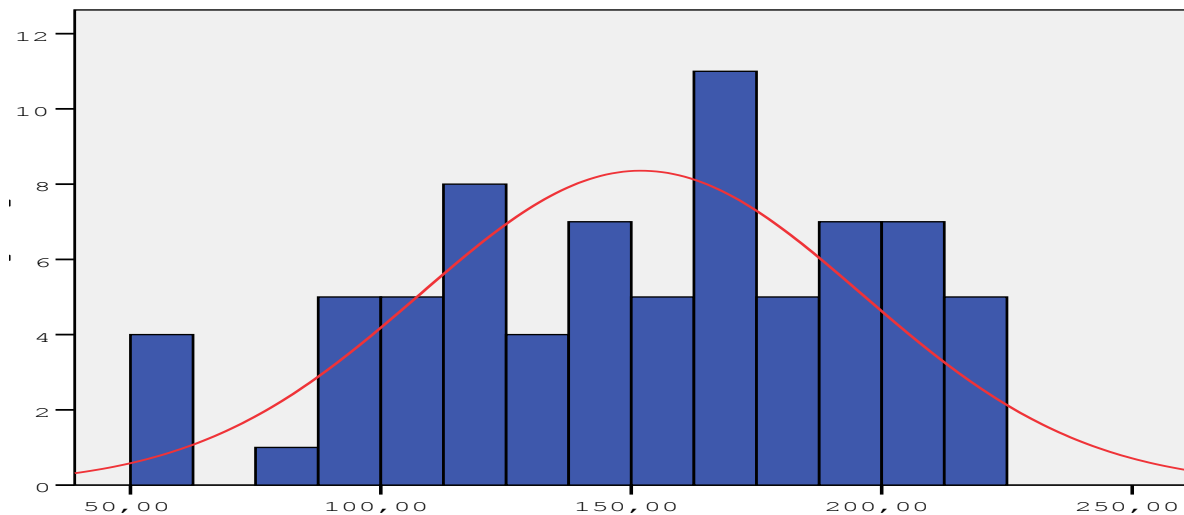
Фиг. 63. Екстраколонни прояви

Прилаганата терапия към момента на оценяване на качеството на живот е представена на фиг. 64.



Фиг. 64. Прилагано лечение

В нашата извадка 27,50 % от изследваните лица са на монотерапия с 5- ASA, като част от пациентите приемат таблетки, а други локален 5- ASA. Биологична терапия в комбинация с 5 -ASA е приложена при 10,10 % от пациентите. Отговорът на тези пациенти на приложеното биологично лечение е описан в раздел Лечение с биологични медикаменти.



Фиг. 65. Качество на живот при пациенти с ЯК (IBDQ)

Средната стойност на качеството на живот при пациентите с ЯК измерена чрез въпросника IBDQ е $151,95 \pm 44,15$. Този показател, внушава, че общото качество на живот при изследваната популация от пациенти с ЯК е по – ниско от приетото за норма при ремисия 170. (фиг. 65)

Минималната стойност на общото качество на живот в нашата извадка е 52, а максималната стойност е 222. Като стойности характерни за ремисия при ЯК (над 170) са показали 37,80 % от изследваните лица. Процентът на пациентите с постигната ремисия по клинични данни в различните форми варира от 38% до 44% в зависимост от обхвата.

Най – голямо значение за формирането на общата оценка на качеството на живот при пациенти с хронични болести на червата има емоционалното състояние на индивида.

От социо-демографските фактори не намерихме, такива които да оказват съществено влияние върху качеството на живот с изключение на етническата принадлежност, която оказва влияние върху общото качество на живот и върху оценката на въпросите, свързани със заболяването ($p < 0,05$) и трудовата заетост, която има отношение отново към въпросите, свързани със заболяването на пациентите с ЯК ($p < 0,05$). (табл. 7).

Табл. 7. Социо – демографска характеристика на изследваните лица и качество на живот при пациенти с язвен колит

Показател		Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
Пол	Мъж	154,83 ± 52,43	54,94 ± 20,17	51,52 ± 16,73	24,48 ± 10,06	23,90 ± 7,61
	Жена	149,86 ± 37,61	51,91 ± 14,60	50,14 ± 13,23	25,05 ± 7,72	22,77 ± 6,38
Етнос	Български	157,42 ± 42,61	54,98 ± 16,55	52,66 ± 13,97	25,78 ± 8,54	23,98 ± 6,67
	Турски	112,71 ± 40,91	42,00 ± 17,88	35,71 ± 14,44	18,00 ± 7,48	17,00 ± 7,04
	Еврейски	-	-	-	-	-
	Арменски	-	-	-	-	-
	Ромски	-	-	-	-	-
	Друг	-	-	-	-	-
Трудова заетост	Работещ	153,31 ± 45,25	53,17 ± 17,97	51,33 ± 14,36	25,24 ± 8,97	23,57 ± 6,90
	Безработен	133,16 ± 41,97	46,50 ± 16,43	45,50 ± 14,06	20,66 ± 7,53	20,50 ± 6,65
	Учещ	-	-	-	-	-
	Домакия	108,00 ± 2,82	52,00 ± 5,66	26,00 ± 2,83	14,50 ± 3,54	15,50 ± 9,19
	Пенсионер	174,86 ± 30,27	61,14 ± 10,35	59,57 ± 11,54	28,14 ± 6,54	26,00 ± 5,54

От гледна точка на етническата принадлежност можем, да кажем, че българите показват по – добри оценки за качеството на живот в сравнение с представителите на турския етнос. Разликата се дължи, най-вероятно, на факта, че всички пациенти, които са се самоопределили като представители на турския етнос, са изследвани в момент на активност на ЯК.

Полът не оказва влияние върху качеството на живот. Нашите пациентки имат по- ниски стойности на КЖ, общо и по отделните показатели с изключение на социалните аспекти на живота, без разликите да са значими с тези на пациентите от мъжки пол . Различни проучвания потвърждават, чрез анализ на влиянието на демографските данни, че женският пол е свързан с по-ниско КЖ.[131,140]

Семейното положение и образованието не оказват влияние върху КЖ.

Трудовата заетост оказва влияние върху КЖ. Безработните имат по-ниско КЖ в раздела въпроси, свързани със заболяването.($p < 0,05$) Подобни данни намират и други изследователи: безработицата, отсъствието от работа и ниската продуктивност на работа имат отрицателно въздействие върху КЖ.[178] Едно норвежко проучване съобщава също, че резултатите от КЖ при пациентите с ЯК, които са безработни, са значително по- ниски, отколкото при тези, които работят.[55]

Давността на ЯК оказва влияние върху общото КЖ, социалните аспекти на живота и системните въпроси ($p < 0,05$). (табл. 8)

Табл. 8. Давност на заболяването и качествено на живот (IBDQ)

Давност	Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
Новооткрит	106,00 ± 24,04	40,00 ± 9,89	40,00 ± 9,89	11,50 ± 0,71	14,50 ± 4,95
До 1 г.	157,62 ± 46,65	56,31 ± 18,53	52,00 ± 13,91	25,31 ± 9,35	24,00 ± 7,05
3 – 5 г.	165,00 ± 36,07	57,66 ± 14,19	54,21 ± 12,75	27,13 ± 7,28	26,00 ± 5,09
6 – 10 г.	146,52 ± 49,16	51,17 ± 19,41	49,26 ± 16,78	24,69 ± 8,92	21,39 ± 8,13
11 – 15 г.	148,71 ± 32,63	51,28 ± 12,96	50,28 ± 13,11	24,57 ± 6,70	22,57 ± 3,91
16 – 20 г.	98,50 ± 9,19	31,50 ± 0,71	35,50 ± 6,36	10,50 ± 3,54	21,00 ± 0
21 – 30 г.	179,00 ± 19,79	59,00 ± 11,31	61,00 ± 4,24	31,50 ± 3,54	27,50 ± 0,71
Над 30 г.	-	-	-	-	-

Подобни са и данните от литературата, които свързват хода, тежестта на ЯК, честите релапси, давността като фактори, като оказващи влияние върху КЖ. [188]

Обхвата на болестта не оказва влияние върху КЖ.

Най-важният фактор, влияещ съществено върху КЖ, е тежестта на ЯК ($p < 0,001$). (табл. 9) Множество проучвания в световен мащаб съобщават същите резултати. [41, 53, 80, 82, 84, 91, 136, 140, 150, 161, 165, 177, 186, 226, 231, 242, 244]

Табл. 9. Тежест на заболяването и качествено на живот (IBDQ)

Тежест	Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
В ремисия	176,23 ± 38,39	61,23 ± 16,39	59,13 ± 12,25	29,42 ± 6,55	26,45 ± 6,02
Лека	159,28 ± 36,12	55,85 ± 15,23	52,14 ± 13,26	26,14 ± 7,42	25,14 ± 4,55
Умерена	137,85 ± 32,93	46,23 ± 14,54	46,54 ± 9,01	22,62 ± 8,11	22,46 ± 5,78
Тежка	109,94 ± 34,93	40,87 ± 13,07	36,56 ± 12,56	16,50 ± 7,77	16,00 ± 5,74

Основавайки се на данните от други автори, че пациенти с извънчревни прояви на ЯК имат значително по – ниски резултати на КЖ [53], от тези които нямат, обследваме екстраколонните прояви на пациентите в нашата извадка, при което

намерихме, че пациентите с офталмологична изява, имат значително по – ниско качество на живот (83,50), в сравнение с тези без засягане ($p < 0,001$).

Пациентите със ставни болки имат по – ниско качество на живот, в сравнение с пациентите без оплаквания, което показва различни нива в зависимост от вида и обхвата на засегнатите стави ($p < 0,01$), като най – ниско КЖ имат пациентите с едновременно засягане на стави на горните и долните крайници (около 54 – 57).

От пациентите с чернодробно засягане в рамките на ЯК, с най – ниско качество на живот са тези, които са HBsAg(+) позитивни - 108,33.

От литературните данни се знае, че ефектът на терапевтичните режими върху КЖ не е добре проучен. Факторите свързани с лечението, които влияят на КЖ при пациентите с ЯК включват: ефикасност, странични ефекти и профил на безопасност.[153] Много автори представят, резултати, при които лечението с 5-ASA доказано води до подобро КЖ при пациенти с ЯК.[59,153,246,267] Някои проучвания разкриват, че лекуваните с КС пациенти с ЯК, имат по-лоши резултати от КЖ, в сравнение с тези, които не са приемали КС.[53] Дали тази разлика в КЖ се дължи на страничните ефекти на КС, или на активността на ЯК и тежестта, не е потвърдено. [244] Тези от пациентите, които са отговорили на терапията имат по- добро КЖ, което понякога достига до нива като на общото население. [110, 254]

В нашето изследване пациентите, при които в терапията са включени КС и биологични медикаменти показват най – ниски стойности на качеството на живот (около 121 – 133) ($p < 0,01$). Най – добро качество на живот показват пациентите, при които към 5- ASA е добавен Anti -TNF или AZA (около 197). В този случай се касае за пациенти постигнали клинична ремисия.

Въпросникът за оценка на здравословното състояние (**SF – 36**) е друг надежден инструмент, използван в оценката на качеството на живот.

Този въпросник оценява физическото и психическото състояние на индивидите.

От скалите, определящи оценката на физическото здраве, най – голяма тежест има физическото функциониране, а интензивността на болката е скала с отрицателно влияние.

От скалите, определящи оценката на психическото здраве, влияние оказват само оценката на психическото здраве и ролевото функциониране, свързано с емоционалното състояние.

От резултатите в нашето проучване можем, да кажем че от социо – демографските фактори, тези които имат отношение към оценката на физическото здравословно състояние са етноса, образованието и трудовата заетост, като пола и семейното съжителство се изключват от тази група. (табл. 10)

Превес в постигането на по – висока оценка на физическото състояние има българския етнос (54,65), като можем, да кажем, че българите са по – малко чувствителни към интензивността на болката (4,56) ($p < 0,05$).

Пациентите с висше образование показват по – високи нива на физическото здраве и функциониране в сравнение с тези с по – ниска образователна степен ($p < 0,05$).

Табл. 10. Социо–демографска характеристика на изследваните лица и физическото здравословно състояние (SF – 36 – физическа оценка)

Показател		Общо физическо състояние	Физическо функциониране	Ролесто функциониране, според физическото състояние	Интензивност на болката	Общо здравословно състояние
Пол	Мъж	54,71 ± 4,39	26,11 ± 4,21	6,46 ± 1,97	4,67 ± 2,37	17,46 ± 2,36
	Жена	53,15 ± 5,41	24,85 ± 4,59	6,43 ± 2,37	4,97 ± 2,41	16,89 ± 2,33
Етнос	Български	54,65 ± 4,51	26,23 ± 3,81	6,68 ± 2,19	4,56 ± 2,25	17,16 ± 2,35
	Турски	47,40 ± 3,21	18,60 ± 2,30	4,20 ± 0,44	8,20 ± 1,78	16,40 ± 2,51
	Еврейски	-	-	-	-	-
	Арменски	-	-	-	-	-
	Ромски	-	-	-	-	-
	Друг	-	-	-	-	-
	Образование	Без образование	-	-	-	-
Образование	Начално	-	-	-	-	-
	Основно	47,00 ± 4,00	20,00 ± 1,73	4,33 ± 0,57	7,00 ± 1,00	15,66 ± 2,88
	Средно	53,48 ± 5,67	24,77 ± 4,80	6,61 ± 2,72	5,06 ± 2,36	17,03 ± 2,16
	Полувисше	-	-	-	-	-
	Висше	54,73 ± 3,98	26,43 ± 3,85	6,48 ± 1,58	4,45 ± 2,39	17,36 ± 2,48
Трудова заетост	Работещ	54,26 ± 4,89	25,56 ± 4,23	6,67 ± 2,27	4,57 ± 2,26	17,46 ± 2,27
	Безработен	50,60 ± 7,13	22,20 ± 6,14	5,60 ± 1,81	6,40 ± 2,19	16,40 ± 2,79
	Учещ	-	-	-	-	-
	Домакния	48,50 ± 3,54	18,00 ± 2,82	4,00 ± 0	9,00 ± 1,41	17,50 ± 2,12
	Пенсионер	53,85 ± 4,41	28,43 ± 1,27	6,42 ± 1,71	4,14 ± 2,11	14,85 ± 1,67

Трудовата заетост е последният фактор от тази група, който оказва влияние върху оценка на здравното състояние. Пенсионерите се характеризират с най – висока оценка на физическото функциониране, висок праг на болката, но в същото време имат най – ниска обща самооценка на здравословното състояние ($p < 0,05$).

По отношение на психическото здраве, от групата на социо– демографските фактори, влияние оказват само пола, етноса и трудовата заетост (табл. 11).

Женският пол като цяло се характеризира с по – висока оценка на общото физическо състояние, като показва по – добра оценка на социалното функциониране ($p < 0,05$).

По етнически признак българите се показват по – добри резултати в сравнение с турския етнос ($p < 0,05$).

Според трудовата заетост пенсионерите отново показват по – добра оценка на общото психическо здраве, отколкото останалите представители на групата ($p < 0,05$), като домакините са с най – ниска оценка на психическото им здраве.

Давността на ЯК не оказва съществено влияние върху двете оценки на здравното състояние с изключение на физическото функциониране при оценката на физическото здраве (табл. 12) и жизнената активност, и психическото здраве при оценката на психическото здраве (табл. 13).

Табл. 11. Социо–демографска характеристика на изследваните лица и психическо здравословно състояние (SF – 36 – психическа оценка)

Показател		Общо психическо състояние	Жизнена активност	Социално функциониране	Ролево функциониране, свързано с емоционалното състояние	Психическо здраве
Пол	Мъж	44,78 ± 2,87	23,35 ± 8,92	5,71 ± 0,97	5,04 ± 1,55	19,78 ± 2,04
	Жена	45,13 ± 4,65	19,64 ± 9,18	6,21 ± 0,95	4,82 ± 1,75	19,56 ± 2,63
Етнос	Български	45,26 ± 3,99	20,55 ± 8,99	5,96 ± 0,95	5,12 ± 1,63	19,73 ± 2,43
	Турски	42,40 ± 1,52	24,40 ± 10,89	6,40 ± 1,51	3,00 ± 0	19,00 ± 1,22
	Еврейски	-	-	-	-	-
	Арменски	-	-	-	-	-
	Ромски	-	-	-	-	-
	Друг	-	-	-	-	-
Трудова заетост	Работещ	45,17 ± 3,75	21,55 ± 9,47	6,04 ± 0,88	5,13 ± 1,66	19,65 ± 2,36
	Безработен	44,80 ± 2,77	18,80 ± 8,07	6,60 ± 1,51	3,80 ± 1,30	19,40 ± 1,51
	Учещ	-	-	-	-	-
	Домакия	36,00 ± 7,07	10,50 ± 2,12	6,00 ± 0	3,00 ± 0	16,50 ± 4,95
	Пенсионер	46,85 ± 2,67	24,14 ± 7,95	5,28 ± 1,25	4,86 ± 1,46	21,14 ± 1,57

Табл. 12. Давност на заболяването и оценка на физическото здраве (SF – 36 – физическа оценка)

Давност	Общо физическо състояние	Физическо функциониране	Ролево функциониране, според физическото състояние	Интензивност на болката	Общо здравословно състояние
Новооткрит	51,50 ± 0,71	21,0 ± 0	4,50 ± 0,71	6,50 ± 0,71	19,50 ± 0,71
До 1 г.	53,58 ± 5,75	25,92 ± 5,40	6,08 ± 1,56	4,41 ± 3,17	17,16 ± 2,75
3 – 5 г.	55,52 ± 3,33	27,85 ± 2,53	7,23 ± 1,86	3,95 ± 1,98	16,47 ± 2,04
6 – 10 г.	52,95 ± 5,91	23,76 ± 4,75	6,52 ± 2,69	5,57 ± 2,15	17,09 ± 2,32
11 – 15 г.	52,33 ± 4,54	24,66 ± 2,94	5,33 ± 1,75	5,33 ± 2,50	17,00 ± 2,68
16 – 20 г.	49,00 ± 2,82	20,50 ± 4,95	4,00 ± 0	5,50 ± 0,71	19,00 ± 1,41
21 – 30 г.	58,50 ± 9,19	27,50 ± 3,54	8,50 ± 2,12	3,50 ± 0,71	19,00 ± 2,82
Над 30 г.	-	-	-	-	-

Табл. 13. Давност на заболяването и оценка на психическото здраве (SF – 36 – психическа оценка)

Давност	Общо психическо състояние	Жизнена активност	Социално функциониране	Ролевото функциониране, свързано с емоционалното състояние	Психическо здраве
Новооткрит	42,50 ± 0,71	34,00 ± 1,41	6,00 ± 0	3,00 ± 0	19,00 ± 0
До 1 г.	44,83 ± 4,41	25,91 ± 10,21	5,75 ± 0,96	4,92 ± 1,24	20,00 ± 2,00
3 – 5 г.	45,33 ± 4,11	18,95 ± 8,52	6,09 ± 0,83	5,38 ± 1,43	19,71 ± 2,55
6 – 10 г.	45,66 ± 3,87	18,52 ± 8,26	6,19 ± 1,21	4,90 ± 2,04	20,28 ± 2,12
11 – 15 г.	45,00 ± 3,22	26,00 ± 8,57	5,66 ± 0,82	4,50 ± 1,64	19,50 ± 2,34
16 – 20 г.	43,00 ± 7,07	26,00 ± 9,89	6,00 ± 0	3,00 ± 0	18,00 ± 2,82
21 – 30 г.	41,00 ± 4,24	15,50 ± 2,12	5,00 ± 1,41	6,00 ± 0	14,50 ± 0,71
Над 30 г.	-	-	-	-	-

Табл. 14. Тежест на заболяването и оценка на физическото здраве (SF – 36 – физическа оценка)

Тежест	Общо физическо състояние	Физическо функциониране	Ролевото функциониране, според физическото състояние	Интензивност на болката	Общо здравословно състояние
В ремисия	54,55 ± 5,35	26,48 ± 4,03	7,69 ± 2,26	3,89 ± 1,85	16,48 ± 2,27
Лека	53,93 ± 4,65	25,50 ± 4,83	5,93 ± 1,73	5,07 ± 2,52	17,42 ± 2,21
Умерена	52,44 ± 4,18	25,00 ± 3,90	6,00 ± 1,65	4,44 ± 1,58	17,00 ± 2,23
Тежка	53,06 ± 5,43	23,33 ± 4,83	4,80 ± 2,26	6,73 ± 2,57	18,20 ± 2,45

Тежестта на заболяването оказва влияние само на ролевото функциониране, свързано с емоционалното състояние при психическата оценка (табл. 14) и при ролевото функциониране, свързано с физическото състояние и интензивността на болката при физическата оценка на здравето (табл. 15).

Табл. 15. Тежест на заболяването и оценка на психическото здраве (SF – 36 – психическа оценка)

Тежест	Общо психическо състояние	Жизнена активност	Социално функциониране	Ролевото функциониране, свързано с емоционалното състояние	Психическо здраве
В ремисия	45,58 ± 3,50	17,89 ± 7,06	6,31 ± 1,03	5,58 ± 1,78	19,65 ± 2,62
Лека	45,14 ± 5,43	22,21 ± 9,05	5,93 ± 0,99	4,85 ± 1,40	19,57 ± 2,84
Умерена	44,11 ± 2,47	24,11 ± 9,64	5,77 ± 0,83	4,66 ± 1,41	19,33 ± 1,41
Тежка	44,20 ± 4,17	17,89 ± 7,06	5,60 ± 0,82	3,80 ± 1,15	19,93 ± 2,08

Изследването на връзката между въпросника за оценка качеството на живот при пациенти с ХВБЧ и въпросника, оценяващ здравното състояние показва, че оценката на психическото здраве дава по – голяма тежест при определянето на качеството на живот (0,45).

Интензивността на болката е фактора, който оказва най – голямо влияние в негативен аспект при всички скали за оценка качеството на живот.

Третият въпросник, който беше използван за оценка на качеството на живот при пациентите с ЯК е **EQ-5D**. Това е стандартизиран въпросник за изследване на качество на живот, състоящ се от пет въпроса, оценяващи пет области. (фиг. 56)



Фиг. 56. Скали на EQ-5D

В края на въпросника пациентите сами дават оценка върху **зрителна аналогова скала на своето здравословно състояние**, според това как се чувстват в момента, като 100 е оценката за най – добро здраве, а 0 за най – лошо.

Средната оценка на пациентите от нашата извадка е $63,78 \pm 23,1$, което е малко над средната или може да се каже, че пациентите като цяло се усещат в добро здраве. От изследваните лица под средната оценка са 19,70 % от анкетираните. (фиг. 57)

Резултатите представени на табл. 16 показват, че съществена разлика при самооценката за здравословното състояние пациентите от двата пола показват в категориите болка/неразположения и тревожност /депресия ($p < 0,05$), където мъжете се определят като по- малко тревожни (44,40%) и не изпитват такава болка (51,90 %), докато при жените 57,90 % посочват, че изпитват болка и 81,60 % чувстват известна тревога. Интересно е, че по отношение на болката, въпреки високия процент на мъжете, които са посочили, че не изпитват подобни притеснения, 11,10 % посочват, че изпитват изключително силна болка, докато при жените липсват отговори в тази степен.

Табл. 16. Социо – демографска характеристика на изследваните лица (EQ-5D)

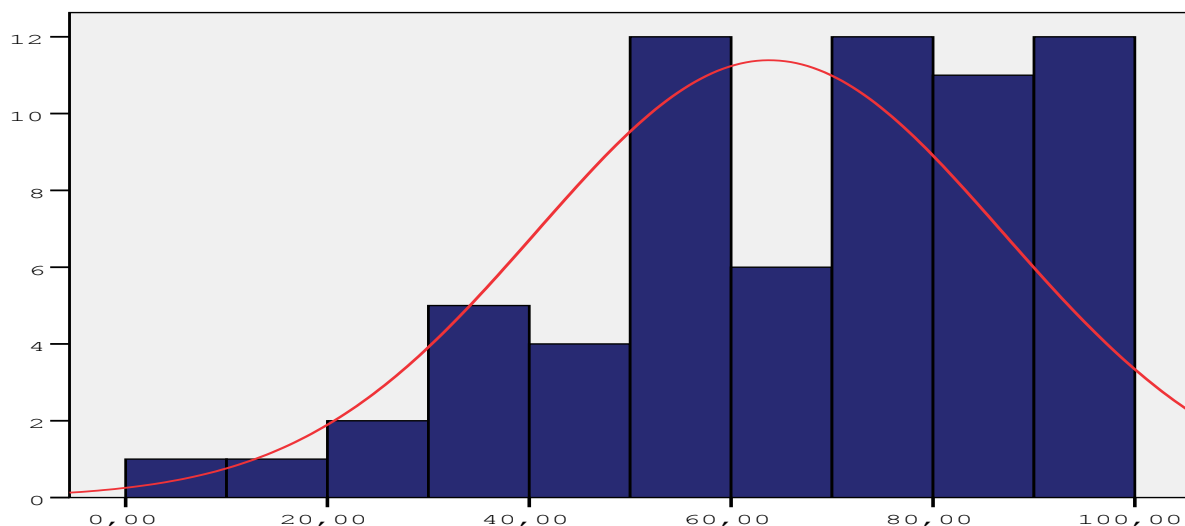
Показател	Обща оценка	Полважност			Самослужване			Обичайни дейности			Болки/Неразположения			Тревожност/депресия			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
		%			%			%			%			%			
Пол	Мъж	66,1 ± 22,6	66,7%	33,3%	-	97,6%	7,4%	-	74,1%	18,5%	7,4%	51,9%	37,0%	11,1%	44,4%	40,7%	14,8%
	Жена	62,1 ± 23,6	73,7%	26,3%	-	89,5%	10,5%	-	65,8%	31,6%	2,6%	42,1%	57,9%	-	13,2%	81,6%	5,3%
Етнос	Български	66,2 ± 21,8	74,1%	25,9%	-	91,4%	8,6%	-	69,0%	25,9%	5,2%	50,0%	46,6%	3,4%	27,6%	65,5%	6,9%
	Турски	40,0 ± 20,0	40,0%	60,0%	-	80,0%	20,0%	-	60,0%	40,0%	-	20,0%	60,0%	20,0%	20,0%	40,0%	40,0%
	Арменски	-	100%	-	-	100%	-	-	100%	-	-	100%	-	-	100%	-	-
	Друг	-	-	100%	-	100%	-	-	100%	-	-	100%	-	-	100%	-	-
Образование	Основно	53,3 ± 5,7	66,7%	33,3%	-	100%	-	-	66,7%	33,3%	-	33,3%	66,7%	-	-	66,7%	33,3%
	Средно	63,1 ± 23,0	58,1%	41,9%	-	87,1%	12,9%	-	64,5%	25,8%	9,7%	32,3%	61,3%	6,3%	29,0%	64,5%	6,5%
	Висше	65,5 ± 24,3	83,9%	16,1%	-	93,5%	6,5%	-	74,2%	25,8%	-	61,3%	35,5%	3,2%	25,8%	64,5%	9,7%
Трудова заетост	Работещ	65,9 ± 23,6	74,0%	26,0%	-	94,0%	6,0%	-	72,0%	24,0%	4,0%	48,0%	46,0%	6,0%	30,0%	62,0%	8,0%
	Безработен	58,0 ± 19,2	40,0%	60,0%	-	60,0%	40,0%	-	40,0%	40,0%	20,0%	-	100%	-	-	80,0%	20,0%
	Доматиня	40,0 ± 14,1	50,0%	50,0%	-	50,0%	50,0%	-	50,0%	50,0%	-	50,0%	50,0%	-	50,0%	50,0%	-
	Пензионер	61,4 ± 23,4	85,7%	14,3%	-	100%	-	-	85,7%	14,3%	-	71,4%	28,6%	-	14,3%	71,4%	14,3%

1 – Нямам никакви затруднения или проблеми

2 – Изпитвам известни затруднения или проблеми

3 – Изпитвам изключително големи затруднения или проблеми

* p < 0,05



Фиг. 57. Средна оценка за КЖ според EQ-5D

От гледна точка на тревожността беше намерена и слаба зависимост между пола и степента на тревожност/депресия ($r = 0,22$ $p < 0,05$), която показва, че жените са по-предразположени към тревожни/депресивни състояния.

Според етническата принадлежност се доказва, съществена разлика само по отношение на общата самооценка на здравословното състояние между българския и турския етнос ($p < 0,05$).

Образованието на пациентите, оказва влияние само по отношение на подвижността ($p < 0,05$), като пациентите с висше образование в най – ниска степен изпитват затруднения по отношение на подвижността (16,10 %), докато при пациентите с по – ниските образователни степени има по – високи проценти на такива, които изпитват известни затруднения по отношение на подвижността. Това може да се дължи на факта, че пациентите с висше образование се занимават в по – голяма степен с умствен труд, докато при останалите се извършва предимно физически труд. Беше намерена и слаба, клоняща към умерена зависимост между образователната степен и проблемите с подвижността ($r = 0,26$ $p < 0,05$).

Трудовата заетост оказва влияние само по отношение на самообслужването, където пенсионерите са единодушни, че не изпитват проблеми със самообслужването, докато 50 % от домакините изпитват известни проблеми със самообслужването, а само 6,00 % от работещите посочват, че се затрудняват малко ($p < 0,05$).

Табл. 17. Давност на ЯК и самооценка на здравословното състояние (EQ – 5D)

EQ-5D	Давност	Ново-открит	До 1 г.	3 – 5 г.	6 – 10 г.	11 – 15 г.	16 – 20 г.	21 – 30 г.	Над 30 г.
Обща оценка		60,0 ± 0,0	70,9 ± 14,8	69,6 ± 23,6	59,3 ± 28,3	57,6 ± 10,6	46,5 ± 37,5	62,5 ± 17,6	-
Подвижност	1	2,20 %	19,60 %	39,10 %	23,90 %	6,50 %	4,30 %	4,30 %	-
	2	5,30 %	10,50 %	15,80 %	52,60 %	10,5 %	-	-	5,30 %
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Самообслужване	1	3,40 %	16,90 %	30,50 %	33,90 %	8,50 %	3,40 %	3,40 %	-
	2	-	16,70 %	50,00 %	16,70 %	-	-	-	16,70 %
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Обичайни дейности	1	2,20 %	17,80 %	35,60 %	28,90 %	6,70 %	4,40 %	4,40 %	-
	2	5,90 %	17,60 %	23,50 %	41,20 %	11,80 %	-	-	-
	3	-	-	33,30 %	33,30 %	-	-	-	33,30 %
Болки/Неразположения	1	-	23,30 %	33,30 %	30,00 %	10,00 %	-	3,30 %	-
	2	6,30 %	12,50 %	34,40 %	31,30 %	6,30 %	6,30 %	3,10 %	-
	3	-	-	-	66,70 %	-	-	-	33,30 %
Тревожност/Депресия	1	-	23,30 %	33,30 %	30,00 %	10,00 %	-	3,30 %	-
	2	6,30 %	12,50 %	34,40 %	31,30 %	6,30 %	6,30 %	3,10 %	-
	3	-	-	-	66,70 %	-	-	-	33,30 %

1 – Нямам никакви затруднения или проблеми

2 – Изпитвам известни затруднения или проблеми

3 – Изпитвам изключително големи затруднения или проблеми

* $p < 0,05$

На табл. 17 са представени резултатите от анализа на давността на заболяването и самооценката за здравословното състояние на пациентите. Резултатите показват, че въпреки липсата на съществена разлика при общата оценка на здравословното състояние можем да кажем, че през първите 5 г. пациентите се оценяват в по – добро здравословно състояние, докато с напредването на давността качеството се влошава.

Давността на заболяването оказва влияние върху степените на затруднение при извършването на обичайните дейности ($p < 0,05$). В най – висок процент, които не изпитват затруднения, са пациентите с давност на заболяването до 5 г. (55,60 %), докато пациентите с давност на заболяването над 6 г. са посочили в най – висок процент, че изпитват известни затруднения при извършване на обичайните си дейности (53,00 %).

Друга област от самооценката за качеството на живот, при която давността на заболяването оказва влияние, е болката и неразположенията ($p < 0,05$). Като оплакванията на пациентите, от засилване на болката и неразположенията, нарастват с нарастване на давността на заболяването.

Табл. 18. Тежест на заболяването и самооценка на здравословното състояние (EQ – 5D)

EQ-5D	Тежест	В ремисия	Лека	Умерена	Тежка
Обща оценка		76,6 ± 19,1	53,6 ± 17,8	61,4 ± 19,0	48,8 ± 24,8
	1	47,80 %	23,90 %	10,90 %	17,40 %
Подвижност	2	36,80 %	15,80 %	15,80 %	31,60 %
	3	-	-	-	-
	1	47,50 %	20,30 %	13,60 %	18,60 %
Самообслужване	2	16,70 %	33,30 %	-	50,00 %
	3	-	-	-	-
	1	55,60 %	20,00 %	8,90 %	15,60 %
Обичайни дейности	2	17,60 %	29,40 %	23,50 %	29,40 %
	3	33,30 %	-	-	66,70 %
	1	43,30 %	33,30 %	10,00 %	13,30 %
Болки/ Неразположения	2	46,90 %	12,50 %	15,60 %	25,00 %
	3	33,30 %	-	-	66,70 %
	1	58,80 %	17,60 %	11,80 %	11,80 %
Тревожност/ Депресия	2	38,10 %	23,80 %	14,30 %	23,80 %
	3	50,00 %	16,70 %	-	33,30 %

1 – Нямам никакви затруднения или проблеми

2 – Изпитвам известни затруднения или проблеми

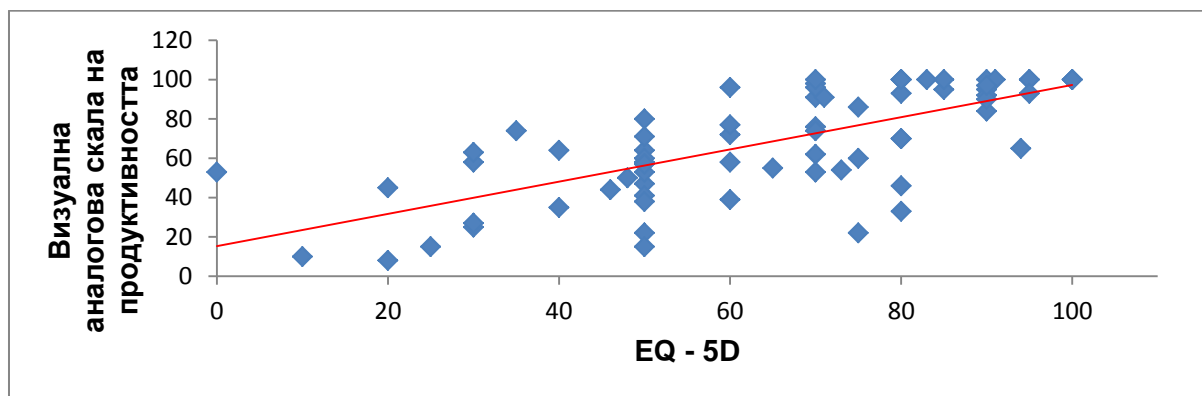
3 – Изпитвам изключително големи затруднения или проблеми

*** $p < 0,05$**

На табл. 18 е представено влиянието на тежестта на заболяването върху самооценката на пациентите с ЯК, като можем да кажем, че пациентите в ремисия показват най – висока средна обща оценка на здравословното си състояние, докато пациентите с тежка форма на ЯК, имат най – ниската самооценка на здравето си ($p < 0,05$).

Оценката на **визуалната аналогова скала** показва, че пациентите дават средна оценка на своята **продуктивност** ($67,6 \pm 26,7$), като минималната оценка е 8, а максималната е 100.

При извършването на корелационен анализ доказахме, че съществува значителна зависимост между оценката за здравословното състояние и оценката на продуктивността ($r = 0,68$; $p < 0,001$), като колкото по – висока е оценката на здравословното състояние, толкова по – висока е оценката за продуктивността. (фиг. 58)



Фиг. 58. Зависимост между оценката на здравословното състояние и оценката на продуктивността

Сравнителният анализ на оценките от анализа на качеството на живот показва, че влияние върху него оказва давността и тежестта на заболяването. Пациентите, които имат по – голяма давност и тежест показват по – ниско качество на живота по всички използвани от нас оценъчни скали, докато тези с по – малка давност и по – ниска тежест на заболяването показват по – добро качество на живот.

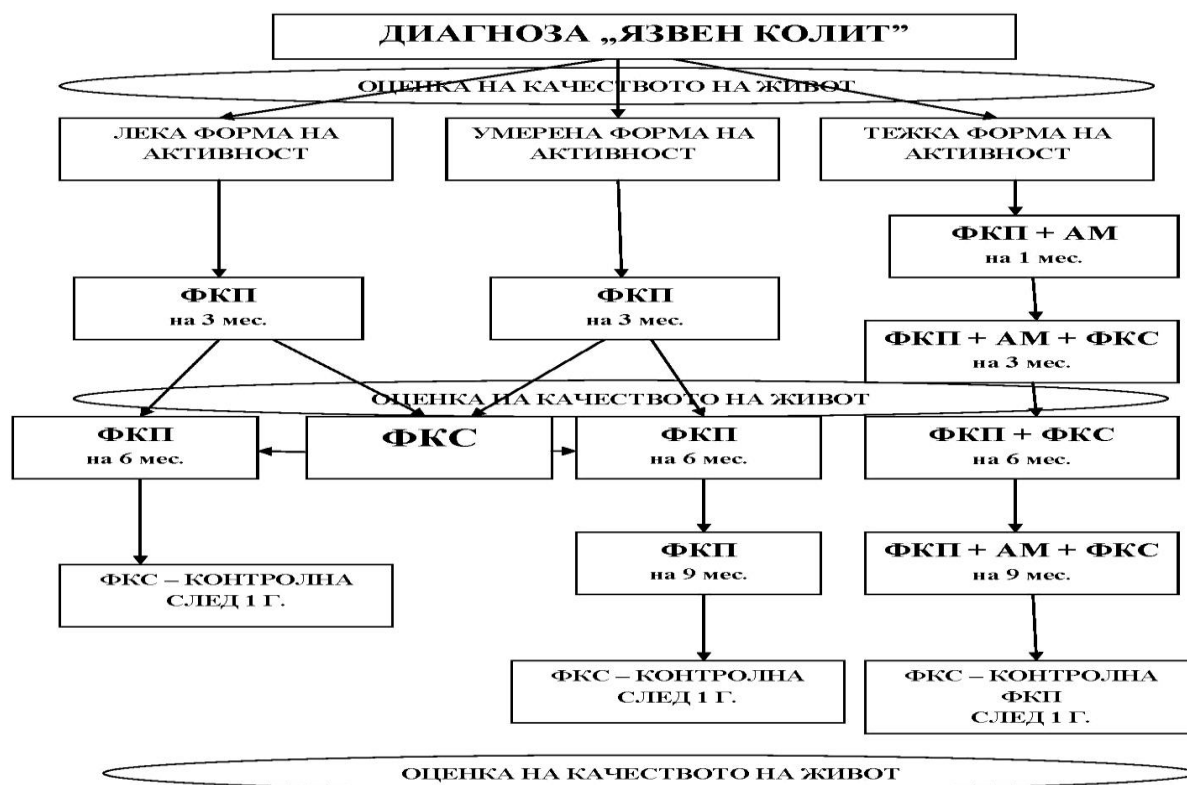
Също така беше доказано, че пациентите, които дават висока оценка на здравословното си състояние, дават и висока оценка на своята продуктивност.

4. Алгоритъм за проследяване на ефекта от лечението при пациенти с ЯК

Въз основа на получените от нас резултати и данните от литературата, предлагаме алгоритъм за проследяване на пациенти с ЯК. При поставяне на диагнозата ЯК лека, умерена и тежка форма, освен класическите методи за диагноза, да се изследва и КЖ чрез въпросника -IBDQ, както и нивата на ФКП, като изходни стойности.

При леката форма на ЯК на третия месец от лечението се изследва отново ФКП. Ако има тенденция към спадане и/или вече нормализиране, на 6-тия месец- контролен ФКП и отново изследване на КЖ-IBDQ. Ако на 6 месец ФКП е нормален, пациентът се проследява на 12 –тия месец от поставяне на диагнозата с контролна ФКС и въпросник за КЖ-IBDQ. Ако на 3-тия месец от проследяването се установят по- високи от изходните нива на ФКП или персистиращо високи стойности, извършва се контролна ФКС с оглед преценка на постигнатите резултати по отношение на ендоскопската ремисия и при необходимост корекция в прилаганото лечение, търсене на данни за КС зависимост. Извършва се ДНК анализ за генетични полиморфизми. Ако на 6-тия месец от проследяването при пациента има отново високи нива на ФКП, се извършва контролна ФСС/ФКС с оглед ревизия на постигнатите резултати, контролно изследване на КЖ чрез IBDQ и при необходимост оптимизиране на лечението.

Умерената форма на активност се проследява по същия начин: на 3-тия месец- контролен ФКП, а на 6-тия месец- контролни ФКП и изследване на КЖ чрез IBDQ. При задържащи се високи нива на ФКП- контролна ФКС на 3 –тия, 6-тия и при необходимост и на 9- тия месец. Ако нивата на ФКП показват тенденция към снижение, задължителна контролна ФКС и КЖ чрез IBDQ на 12-тия месец.



Фиг. 59. Алгоритъм при проследяване на пациенти с ЯК

При тежката форма на активност на ЯК още на първия месец се изследват ФКП и се извършва флоуцитометричен анализ на експресията на адхезионни молекули върху моноцити от периферна кръв. На 3-тия месец от проследяването се повтарят

лабораторните изследвания и се извършва контролна ФКС за да се отчете има ли промяна в лигавичните изменения. При отсъствие на такава, се обсъжда корекция на провежданото лечение. На 6-тия месец от лечението се извършва изследване на контролен ФКП, КЖ чрез IBDQ и при необходимост контролна ФКС. На 9-тия месец отново се изследват ФКП, експресията на адхезионни молекули върху моноцити от периферна кръв, а при повишени стойности на тези маркери, и контролна ФКС с оглед оптимизиране на лечението. На 12-тия месец задължително се извършват контролна ФКС и оценка на КЖ чрез IBDQ. При тежката форма на активност интервалът на проследяване е 3 месеца за да се избегнат усложнения като поява на псевдополипоза, фиброза и развитието на структурни увреждания.

5. Специализиран екип при проследяването и лечението на пациенти с ЯК

Съвременната диагностика, лечение и проследяване на пациентите с ЯК, поставят множество комплексни задачи, които изискват интердисциплинарно сътрудничество. Поради това възникна и необходимостта от създаване на екип от специалисти, които да решават съвместно проблемите на пациентите с ХВБЧ.

В рамките на МБАЛ "Св.Марина" и МУ – Варна през месец Юни 2013 г. бе създадена и започна да функционира IBD - група. (Приложение 4) В нея участват специалисти по гастроентерология, хирургия, педиатрия и детска гастроентерология, диететика, патология, патофизиология, имунология, пулмология и фтизиатрия, рентгенология, нуклеарна медицина, клинична лаборатория, психология, фармакология и специалисти по сестрински грижи за деца и възрастни, получили квалификация в рамките на ЕССО и ЕССО-N (фиг. 60).



Фиг. 60. Интердисциплинарен екип при лечение и проследяване на пациенти с ХВБЧ

Първоначално, целта на този екип от квалифицирани специалисти е да се създадат стандарти и практически подходи при диагностиката и лечението на

пациентите с ХВБЧ. Въведен е единен въпросник като елемент от диагностичния процес. (Приложение 5)

Всички амбулаторни пациенти с утвърдена диагноза ЯК или БК получават редовни консултации с оглед внимателно проследяване на ефекта от приложеното лечение, ранно откриване на развитието на усложнения, прояви на КС зависимост, релапс и коригиране на настъпилите промени. В рамките на IBD - групата се осъществяват системно консулти, както при спешна, така и при планова хоспитализация. В лекуващия екип на пациенти с остър тежък ЯК, задължително влиза хирург при обсъждане на въпросите за възможна проктоколектомия.

При поставяне на диагноза ЯК на деца и подрастващи, се извършват интердисциплинарни консулти още в начало на лечението или в случай на тежки форми с усложнения, за да се постигне максимално терапевтичен контрол и да се избегнат изоставане във физическото развитие, както и структурни нарушения. При навършване на пълнолетие, наблюдението над тези пациенти с ЯК, продължава от гастроентеролозите в рамките на IBD- групата.

Приложението на анти-TNF медикаменти интравенозно или субкутанно се извършва, единствено, от квалифицирани в рамките на ЕССО-N специалисти по сестрински грижи. Те осъществяват контрола и подготовката за ендоскопски изследвания при пациентите с ХВБЧ в тласък и ремисия.

В бъдеще се планира разработката и осъществяване на клинични проучвания при пациенти с ХВБЧ с участието на специалисти от IBD- групата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЯК е динамично заболяване, при което се наблюдава промяна в разпространението и тежестта при проследяване във времето. При една четвърт от пациенти има прогресия на разпространението.

Колкото по-голям е обхвата на ЯК, толкова по-изразена е тежестта на болестта.

Все още различните терапевтични режими дават до 23 % клинична ремисия. Постигналите клинична ремисия в 64% имат ендоскопска ремисия и малко над половината от тези пациенти с лигавично оздравяване, достигат и морфологична ремисия.

Една трета от пациентите, които достигат клинична ремисия имат псевдополипоза. При тези с тежка активност на ЯК - псевдополипозата е два пъти по-честа.

Пациентите на КС лечение в малък процент достигат до клинична ремисия. При 41 % се развива стероидна зависимост, а 21 % - стероидна резистентност. Появата на КС резистентност не зависи от тежестта на ЯК, но определя необходимостта от въвеждане на друг вид имunosупресивно лечение. Най – често се прилага AZA.

Малко от пациентите на AZA достигат ремисия, тъй като това обикновено са „трудни“ за лечение случаи на пациенти с фиброза, псевдополипоза и разпространена болест.

T – супресорите, активираните T – лимфоцити, NK лимфоцитите и адхезионните молекули, изследвани чрез флоуцитометричен анализ, могат да се използват като елегантен метод за определяне тежестта на ЯК, отговора на лечение, като предиктори за появата на релапс и прогностичен белег в хода на наблюдение на терапията. Комбинирането на този метод с ИСГ обогатява възможностите за проследяване на възпалителния процес при ЯК.

Динамичното изследване на фекалния калпротектин в хода на постигната клинична ремисия на 3, 6 и 12 месец може да предскаже появата на ранен или късен релапс, липса на адекватен отговор спрямо приложено лечение и да послужи за промяна на лечебната стратегия.

Проследяването на възпалителният процес, на динамиката на болестта и адекватността на провежданото лечение, не могат да предадат пълната картина на състоянието на един пациент с хронична болест като ЯК. Употребата на въпросници за КЖ може да подобри комплексната представа за развитието на болестта и отражението ѝ върху живота на пациента.

Най – голямо значение за формирането на общата оценка на качеството на живот при пациенти с хронични болести на червата има емоционалното състояние на индивида.

Като най-важен фактор, който влияе съществено върху КЖ, е тежестта на ЯК.

Изследването на връзката между въпросника за оценка качеството на живот при пациенти с ХВБЧ и въпросника, оценяващ здравното състояние показва, че оценката на психическото здраве дава по – голяма тежест при определянето на качеството на живот.

Интензивността на болката е факторът, който оказва най – голямо влияние в негативен аспект при всички скали за оценка качеството на живот.

Въпреки приложението на класическите средства, както и новите биологични медикаменти, на този етап изглежда малко вероятно да има един универсален терапевтичен подход, който да е успешен при всички пациенти с ЯК. По-скоро стратегията за лечение на ЯК ще се основава на индивидуализиране на лечението и динамично проследяване на отговора и на оценка на качеството на живот.

ИЗВОДИ

1. Клинична ремисия достигат 23,10% от пациентите с ЯК, съответно клинична и ендоскопска 15,00% и пълна ремисия (с белези и за морфологична ремисия)- 13,10%.
2. Наличието на псевдополипоза определя тежестта на заболяването и липсата на отговор на терапията.
3. Между тежестта на ЯК и лечението с КС съществува значителна зависимост, като само при 7,50% от лекуваните с КС е достигната клинична ремисия- S0.
4. Между стойностите на CRP и разпространението на ЯК съществува право пропорционална умерена зависимост, т.е. колкото по- голям е обхвата на ЯК, толкова по- високи са стойностите на CRP ($p < 0,05$).
5. Всички пациенти, при които е започнато лечение с анти- TNF медикаменти, са такива с прогресия на болестта по отношение на тежест и разпространение и без отговор на приложената терапия. При половината има формиране на КС зависимост, което е наложило към лечението с 5- ASA, да се добави и AZA. Анти- TNF терапията води до стабилна клинична, ендоскопска и морфологична ремисия, както при индукция, така и при поддържащо лечение, и може да предотврати проктоколектомия при остър тежък колит.
6. ЯК има динамичен ход. При една четвърт от пациенти има прогресия на обхвата. Давност от 6 до 10 г. води до прогресия на разпространението във всички локализации. Колкото по- голям е обхвата, толкова по-изразена е тежестта на болестта. Налице е умерена зависимост между разпространението и тежестта на ЯК ($r = 0,33$; $p < 0,001$).
7. Експресията на HLA – DR върху моноцити от периферна кръв при болни с ЯК е право пропорционална на активността на възпалителния процес при изследване на резултатите по време на обостряне и ремисия ($p < 0,001$), като най – висока е при тежките форми (S3). Намаляването на експресията на HLA – DR може да послужи като маркер за стихване на възпалителния процес и начало на ремисия.
8. Снижаването на експресията на CD25+ в хода на лечение може да се приеме като благоприятен прогностичен белег. Независимо от тежестта и стадия на заболяването, при пациентите с ЯК стойностите на CD25+ остават значително по – високи спрямо здравите лица ($p < 0,05$).
9. Повишаването на NK (CD16+56+) –лимфоцити се среща при леките форми и е показател за начало на клинична ремисия.
10. Полът, семейното положение и образованието не оказват влияние върху КЖ. Трудовата заетост, от друга страна, оказва влияние върху КЖ, като безработните имат по-ниско КЖ ($p < 0,05$).
11. Интензивността на болката, давността и тежестта на ЯК оказват съществено влияние върху КЖ ($p < 0,05$), като се характеризират с отрицателно въздействие.

ПРИНОСИ

1. Научни приноси с оригинален характер

- Проследен е възпалителният процес при ЯК посредством маркери за късна и ранна активация на лимфоцитите в периферна кръв чрез флоуцитометричен анализ, самостоятелно и в съчетание с приложението имуносцинтиграфия и моноклонални антигранулоцитни антители.
- Проведено и анализирано за първи път в страната проучване на пациенти с ЯК с три въпросника, които засягат отделни аспекти от оценка качеството на живот, като допълнение към клиничното и ендоскопско проследяване.
- Доказана е връзката между клиничната оценка на здравословното състояние и качеството на живот, измерено чрез специални инструменти.

2. Научни приноси с потвърдителен характер

- Проследен е възпалителния процес при ЯК посредством измерване нивата на ФКП.
- Внедряване в практиката на оценка здравословното състояние и въпросници за оценка качеството на живот.

3. Научни приноси с практическа стойност

- Оценка на факторите, които влияят върху достигане на лигавично оздравяване при пациенти с ЯК.
- Проследяване на пациентите с ЯК в хода на различни терапевтични режими и извеждане на алгоритми за тяхното приложение.
- Създаден е интердисциплинарен екип от специалисти (IBD група) от МБАЛ „Св. Марина“ – Варна и Медицински университет - Варна

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **А. Атанасова**, И.Коцев, Цв.Оджакова, Кр. Кисьова: Промени в Т-клетъчната активация при болни с язвен колит. Годишен сборник на ИМАБ том 4, 1998, Annual proceeding IMAV volume 4
2. **А.Атанасова**, Цв.Оджакова, А.Клисарова, И.Красналиев, И.Кисьова, И.Коцев. Диагностика на възпалението чрев флуцитометрия и имуносцинтиграфия при пациенти с неспецифични възпалителни чревни заболявания. Българска хепатогастроентерология, г.1999-кн.2, стр29-32
3. **A.Atanassova** and Tz.Odjakova. Cortisteroid associated changes in some cell – adhesion molecules in patients with ulcerative colitis and bronchial asthma. 1998, 733 – 736, Monduzzi Editore, Editors: H.Bismuth, J.P.Garmiche, M.Huhuiet, D.Jaeck.
4. **Atanassova A.**, Kotzev I. The level of C reactive protein in inflammatory bowel diseases (IBD) patients. Archives of BMU, vol 46.№4, suppl, pp. 118-120, September 2011

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **А.Атанасова**, Цв. Оджакова. Представяне на някои моноцитни маркери при болни с улцерозен колит. VI Национална конференция по колопроктология, Варна 23-25.IX. 1999 г. Програма и резюмета на докладите и постерните съобщения. Варна, 51.
2. **А.Атанасова**, Цв.Оджакова, И.Коцев, Кр. Кисьова. Експресия на някои моноцитни маркери при пациенти с язвен колит. Българска хепатогастроентерология, приложение 1,10.2000, стр. 2

Благодаря

на всички, които допринесоха този труд да се осъществи:

- Моят научен ръководител проф.д-р Искрен Коцев, д.м.н., ръководител на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ”Св.Марина”, гр. Варна за ценните идеи, напътствията и помощта.
- Проф.д-р Красимир Иванов, д.м.н., ректор на Медицинския университет ”Проф.д-р П.Стоянов”, гр.Варна за предоставената ми възможност за професионално развитие и помощта.
- Колегите от Катедрата по обща и клинична патология, Имунологична лаборатория, Катедра по образна диагностика и лъчетерапия, Клинична лаборатория, Клиниката по гастроентерология, Катедрата по педиатрия и медицинска генетика за прецизната работа и помощта.
- Д-р Цв. Оджакова за професионалните обсъждания, високия изследователски стандарт, напътствията и подкрепата.
- Г-жа Валентина Великова за изключителната компетентност, професионализъм и куража, който ми вдъхна.
- На семейството ми за подкрепата и обичта.