



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-ВАРНА  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПО ОБЩА МЕДИЦИНА И КЛИНИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ**

---

**д-р Светлана Христова Христова**

**ПРЕДИКТОРИ И ПРОГНОСТИЧНИ ИНДЕКСИ  
ЗА КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ И ЕФЕКТА ОТ  
ЛЕЧЕНИЕ ПРИ БОЛНИ ОТ РЕВМАТОИДЕН  
АРТРИТ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

**Специалност: Обща медицина**

Научен ръководител: Проф. д-р Валентина Христова Маджова, д. м.

Научен консултант: Доц. д-р Владимир Найденов Кадинов, д. м.

**Варна**

**2019**

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по обща медицина и клинична лаборатория при Медицинския факултет на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа ..... машинописни страници и е онагледен с 51 таблици, 23 фигури и две приложения. Списъкът на цитираната литература включва 135 заглавия, от които 4 на кирилица и 131 на латиница.

Забележка: Номерата на таблици и фигури в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедрата по „Обща медицина и клинична лаборатория“ при Медицински университет ”Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

**Външни членове:**

Проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.урите  
Доц. Д-р Радост Спиридонова Асенова, д.м.  
Доц. Д-р Цветелина Валентинова Митева, д.м.

**Вътрешни членове:**

Проф. Валентина Христова Маджова, д.м.  
Доц. Владимир Найденов Кадинов, д.м.

**Резервен външен член:**

Доц. Д-р Росица Цветанова Димова, д.м.

**Резервен вътрешен член:**

Проф. Д-р Боряна Борисова Върбанова, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ..... 2019 г. от... .... часа в Медицински университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет ”Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна и са на разположение в Катедрата по обща медицина и клинична лаборатория при Медицинския университет ”Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

1. ВЪВЕДЕНИЕ
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ
  - 3.1 Материал
  - 3.2 Критерии за включване в проучването
  - 3.3 Критерии за изключване от проучването
  - 3.4 Методи
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ
  - 4.1 Демографска характеристика на изследваните лица
  - 4.2 Изследване на носителство на антитела
  - 4.3 Промяна в средната стойност на CRP
  - 4.4 Промяна в средните стойности на TJC и SJC
  - 4.5 Промяна в средните стойности на DAS28
  - 4.6 Промяна в средния брой на стеснени ставни междини отчетени на рентгенография
5. ИЗРАБОТВАНЕ НА МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ
  - 5.1 Математически модел (индекс) за прогнозиране на тежестта на заболяването при болни от ревматоиден артрит
  - 5.2 Управление на риска ИЗВОД
7. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД
8. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

**ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

РА - ревматоиден артрит  
RF - ревматоиден фактор  
Ig M - имуноглобулин клас M  
Ig G - имуноглобулин клас G  
Ig A - имуноглобулин клас A  
aССР - антитяло срещу цитрулиниран пептид  
СУЕ - скорост на утаяване на еритроцити  
CRP- С - реактивен протеин  
IL-1 - интерлевкин 1  
IL-6 - интерлевкин 6  
TNF – тумор некротизиращ фактор  
VAS - визуална аналогова скала  
TJC - общ брой болезнени стави  
SJC - общ брой оточни стави  
JSN – стеснени ставни междини  
Eros-ерозии  
DAS 28 - скала за оценка, отчитаща промените в 28 стави  
МКФС- метакарпофалангиални стави  
ПИФ - проксимални интерфалангиални стави  
MTФС - метатарзофалангиални стави  
PPV – позитивна предсказваща стойност

## **1. ВЪВЕДЕНИЕ**

Ревматоидният артрит е заболяване, което е хетерогенно по отношение на клиничната картина - може да протече с леко изразени ставни симптоми и засягане на малък брой стави, но може да има и тежки възпалителни промени с ангажиране на много стави, бърза деструкция и наличие на извънставни прояви.

Увреждането на ставите и загубата на функция се срещат рано в хода на РА. Това определя необходимостта още с поставяне на диагнозата РА да се установят факторите, които биха могли да разделят пациентите на групи в зависимост от вероятния ход на протичане на заболяването с оглед бързо и агресивно лечение и недопускане на тежки увреждания, функционална неспособност и инвалидизация на пациента. От друга страна, при пациентите, при които очакваме по-леко протичане е уместно провеждане на по-щадящо лечение с оглед цел предпазване от страничните ефекти на агресивните медикаменти.

Прогнозата за развитието на РА се дефинира като предвиждане на очаквания изход, а изходът на заболяването, обикновено зависи от индивидуалната характеристика на пациента, самото заболяване, външни фактори и/или фактори свързани с лечението. Прогресията на заболяването обикновено се мониторира чрез стандартни клинични, лабораторни и функционални показатели, както и използването на серийни рентгенографии на длани и стъпала, като оценка на структурните увреждания. Много от факторите, предсказващи болестното протичане са също и маркери на тежестта на болестта. По литературни данни, надеждни прогностични фактори за радиографска увреда са високите стойности на острофазовите реактанти, не само налични в началото, но и персистиращи във времето, носителства на RF и аССР, принадлежност към HLA-DRB\*0401 субтип, ранна поява на ерозии или по-висок брой засегнати с ерозии стави.

Правени са много опити за разработване на „матричен рисков модел” за прогнозиране на вероятността от бърза рентгенографска прогресия при пациенти с ранен ревматоиден артрит чрез комбиниране на различни предиктори, който да помогне на лекаря за установяване на болните с повишен риск от бърза прогресия и недостатъчен ефект от първоначалната монотерапия. На този етап липсва достатъчно добре работещ и надежден инструмент за ежедневната клинична практика, с който да може да се прогнозира хода на РА и очаквания ефект от стартираното лечение.

Анализът на научната литература за период от последните 5 - 10 г. относно предикторите и прогностичните индекси за клиничното протичане и ефекта от лечение при болни с ревматоиден артрит показва, че наред с многото изяснени моменти по тези проблеми има и доста противоречиви данни в проучванията. Ето защо, в опит за изясняване и определяне кои са най-важните фактори за прогнозиране на клиничния ход и особено за оценка на ефекта от прилагането на ранно лечение при пациенти с РА се насочихме към този аспект на ревматологичната практика и проведохме собствено клинично проучване.

## 2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**Цел** на настоящата дисертационна разработка е да се установят кои прогностични индекси са с най-голямо значение за предсказване клиничното протичане и ефекта от лечението при болни с ревматоиден артрит с оглед използването им в клиничната практика.

За изпълнението на тази цел ние си поставихме следните **задачи**:

- 1) разработване на оригинален въпросник (анкетна карта) за пациенти с РА относно симптомите на заболяването, протичането и лечението, провеждано до момента;
- 2) оценка на значението на вариабилните и невариабилни прогностични фактори при група болни с РА;
- 3) оценка на лабораторните и клиничните маркери на възпалението като предиктори на клиничния ход на заболяването;
- 4) сравнение на промените в костната структура чрез конвенционалната рентгенография по отношение на костното увреждане в началото и в края на проследявания период;
- 5) оценка на чувствителността и специфичността на ревматоидния фактор от IgM, IgG и IgA изотипове, антитела срещу цикличния цитрулиниран пептид (aCCP) с оглед преценка на тяхната прогностичност за хода и ефекта от лечението при болни с РА;
- 6) създаване на прогностични индекси за тежестта на РА и очаквания ефект от лечението на болните с РА;

### **Работна хипотеза**

Познаването и използването на прогностичните маркери при болни с ревматоиден артрит, би допринесло за прогнозиране на хода на заболяването и ефекта от прилаганото лечение. Изработването на прогностични индекси при пациентите ще даде възможност за отдиференциране на групата болни, при които се очаква трудно повлияване от лечението и ранна инвалидизация.

## **3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **3.1. Материал**

Обект на настоящото проучване са пациенти 67 пациента на средна възраст 56,43г (26±77г.) с диагноза ревматоиден артрит. От тях 17 са мъже (25,4%) и 50 са жени (74,6%). Пациентите включени в проучването са насочени от общопрактикуващи лекари или след проведен консулт със специалист ревматолог и са от контингента болни на Клиниката по ревматология към МБАЛ „Света Марина” – ЕАД Варна и ДКЦ „Света Марина” ЕООД - Варна. Диагнозата РА е поставена според критериите 2010 ACR/EULAR за РА с давност на оплакванията не повече от 12 месеца. Включващият период е две години, а проследяващият период е една година за всеки от изследваните. Продължителността на проучването от 2016 г до 2018 година. Пациентите са одобрени по строго определени критерии за включване и изключване, съобразени с целта и задачите на настоящото проучване.

### **3.2. Критерии за включване в проучването**

1. Пациенти с ревматоиден артрит с давност на оплакванията не повече от 1 година, като диагнозата е поставена според критериите 2010 ACR/EULAR за ревматоиден артрит.
2. При поставяне на диагнозата е започнато лечение с метотрексат в доза не по-малка от 15 мг/седмично заедно с 0.8 мг фолиева киселина, без деня на прием на метотрексата.
3. Допуска се прием на метипреднизолон, като при продължаващо лечение дозата е не по-висока от 8 мг метилпреднизолон /дн. Прием на аналгетици, нестероидни-противовъзпалителни е допустим при необходимост.

### **3.3 Критерии за изключване от проучването**

1. Пациенти с възпалително-ставни заболявания, различни от РА.
2. Пациенти с анамнеза за ревматоиден артрит повече от 1 година.
3. Пациенти с ревматоиден артрит, които не провеждат л-е с метотрексат.
4. Пациенти с ревматоиден артрит, които провеждат лечение с биологичен медикамент.
5. Пациенти под 18г.

Преди започване на проучването всички участници подписаха формуляр за информирано съгласие и специално създаден за целта въпросник, одобрени

от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет-Варна ( Протокол № 63/22.06.2017г.).

При всички болни след поставяне на диагнозата и включване в проучването е започнато лечение със стандартна доза метотрексат 15 мг/седмично. Като бридж терапия в рамките на до два месеца от началото е използван кортикостероид, като позволената доза до края на наблюдавания период е до 8мг/дн. Допълнително е провеждано лечение с фолиева киселина 2x0.4мг и НСПВС при необходимост.

В началото (при включване в проучването) и в края на проследявания период са изследвани: CRP (изследван и на бти месец), отчетени са брой оточни и болезнени стави, изчислен е DAS 28, използвана е визуална аналогова скала (VAS), направени са рентгенографии на китки, длани и пръсти-симетрична. RF с изотипове IgM, IgG и IgA, аССР антитела са изследвани при включване в проучването.

### **3.4. Методи**

#### **Клинични методи на оценка**

- ✓ Анамнеза
- ✓ Преглед
- ✓ Оценка на степента на болката чрез VAS
- ✓ Оценка по DAS28 -CRP

#### **Лабораторни методи за оценка**

- ✓ изследване на CRP
- ✓ RF с изотипове IgM, IgG и IgA, аССР антитела

#### **Рентгенографски методи за оценка**

- ✓ използван метода на Simple Erosion Narrowing Score (SENS)

#### **Статистически метод за оценка**

- ✓ за статистическата обработка на данните е използван SPSS v20

#### **Стратифициране на риска за бърза рентгенографска прогресия**

- ✓ използване метода FMEA (Failure Modes and Effects Analysis - Анализ на видовете откази и последиците от тях) за оценка на идентифицирания риск.

## **4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**



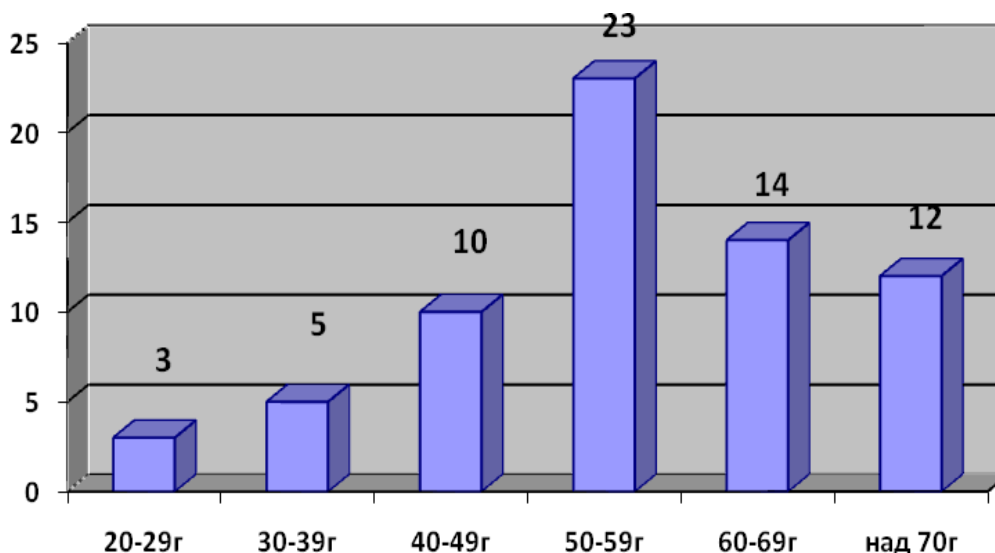
#### 4.1. Демографска характеристика на изследваните лица

Включени са общо 67 пациента на средна възраст 56,43г ( $26 \pm 77$ г.) с диагноза ревматоиден артрит. От тях 17 са мъже (25,4%) и 50 са жени (74,6%).



Фиг.1. Разпределение на болните по пол

Прави впечатление по-големият брой на жените, което корелира с по-високата честота на заболяването сред женския пол.

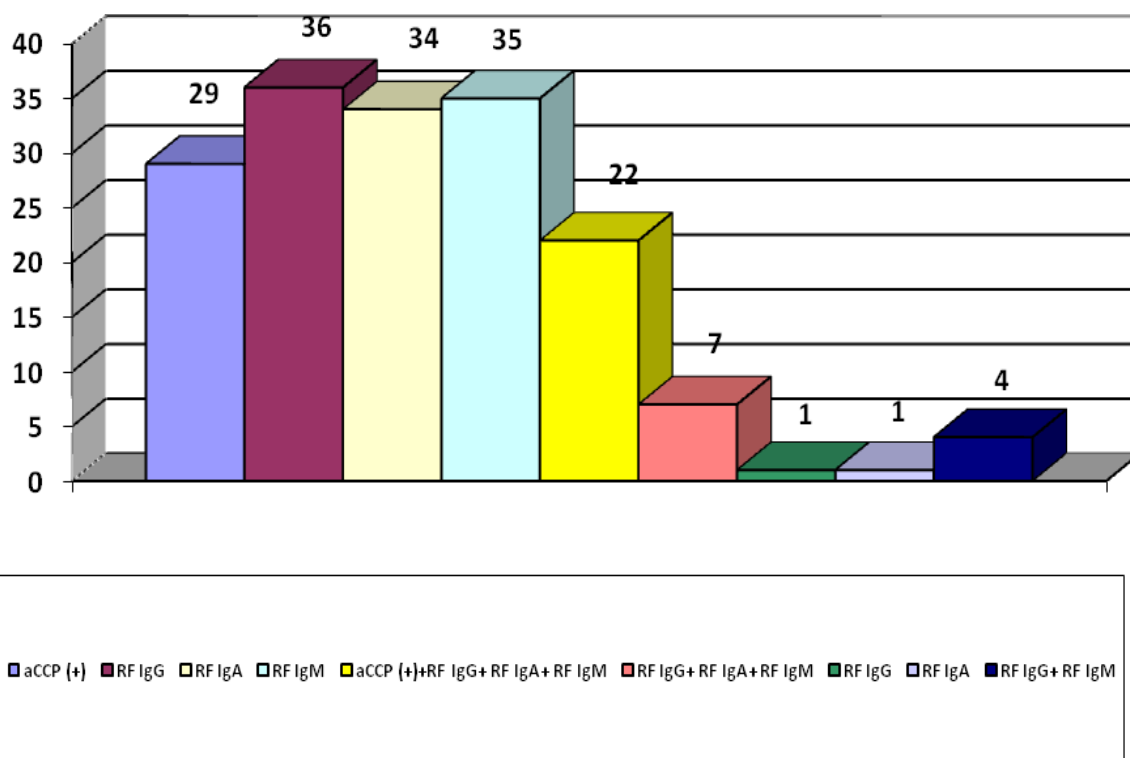


Фиг.2. Разпределение на болните по възраст

По-голям дял в проучването имат болните от РА във възрастовата група 50-69г, което съвпада с данните от литературата, че пикът на заболяването е във възрастта след 50 години. Общият брой на болните над 50 години е 49 (73.13% от участниците).

#### 4.2. Изследване на носителство на антитела

Разпределението на болните въз основа на наличието или липсата на антитела – аССР, RF-IgG, RF-IgM, RF-IgA е показано на фиг. № 3.

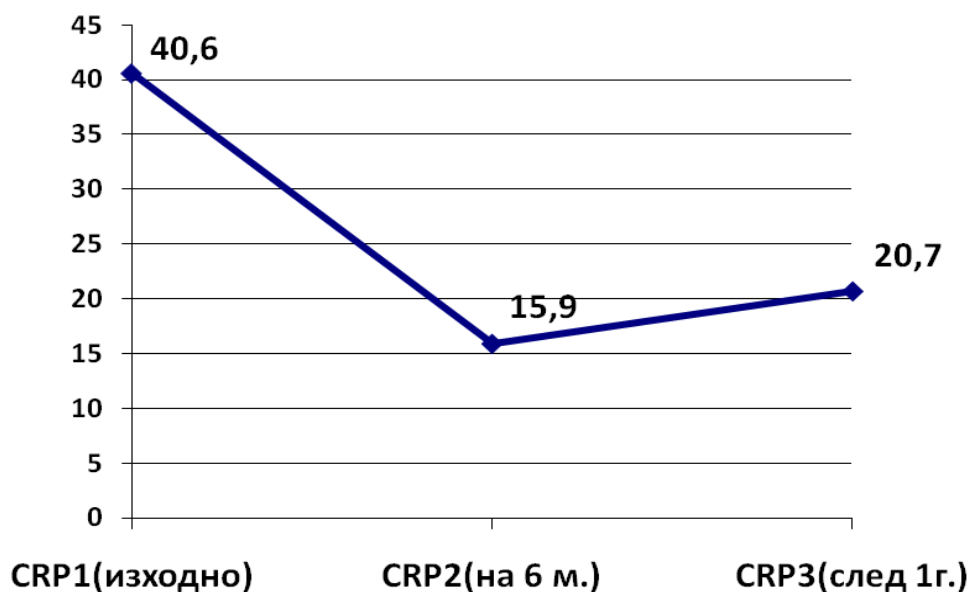


Фиг.3. Разпределение на болните според наличието на антителата

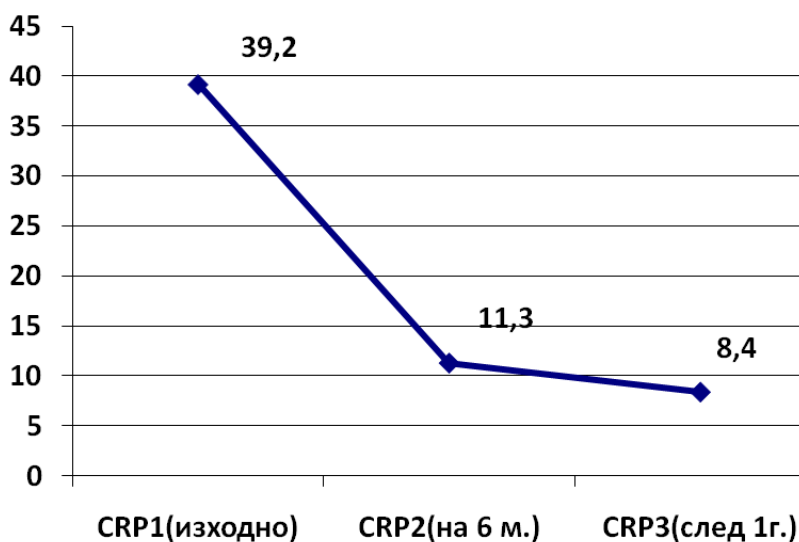
Общият брой на пациентите положителни за аССР антитела е 29 (43.3%), а отрицателните за аССР антитела са 38 (56.7%). Липса на антитела срещу ССР и негативни за всички класове ревматоиден фактор се установява при 26 (38.8%). Липса на аССР антитела и наличие на всички класове ревматоиден фактор се установява при 6 от пациентите (8.9%). При малък брой от останалите пациенти има различно съчетание на носителство на антитела.

#### 4.3. Промяна в средната стойност на CRP

Отчетената промяна в средната стойност на CRP при болни с положителни и при болни с отрицателни аССР Ат са представени на фиг. 4 и фиг. 5.



Фигура 4. Промяна в средната стойност на CRP при болни с аССР (+) резултат



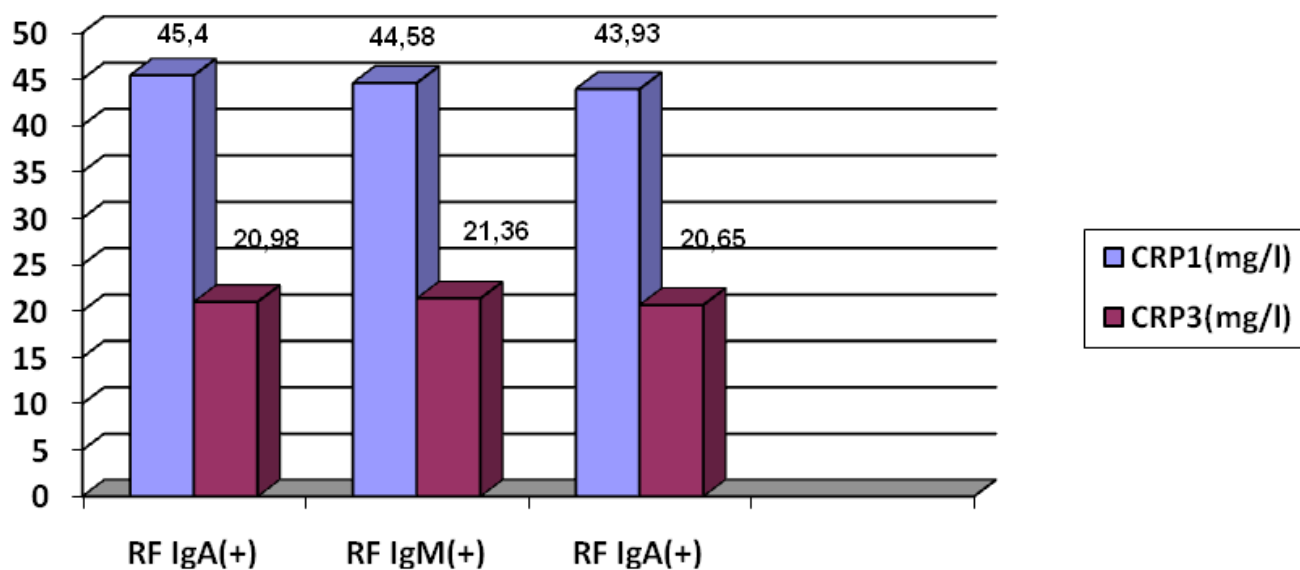
Фигура 5. Промяна в средната стойност на CRP при болни с аССР (-) резултат

И при двете групи болни, изходните резултати са значително завишени и близки по стойност, на 6-ти месец се отчита редукция на CRP и в двете

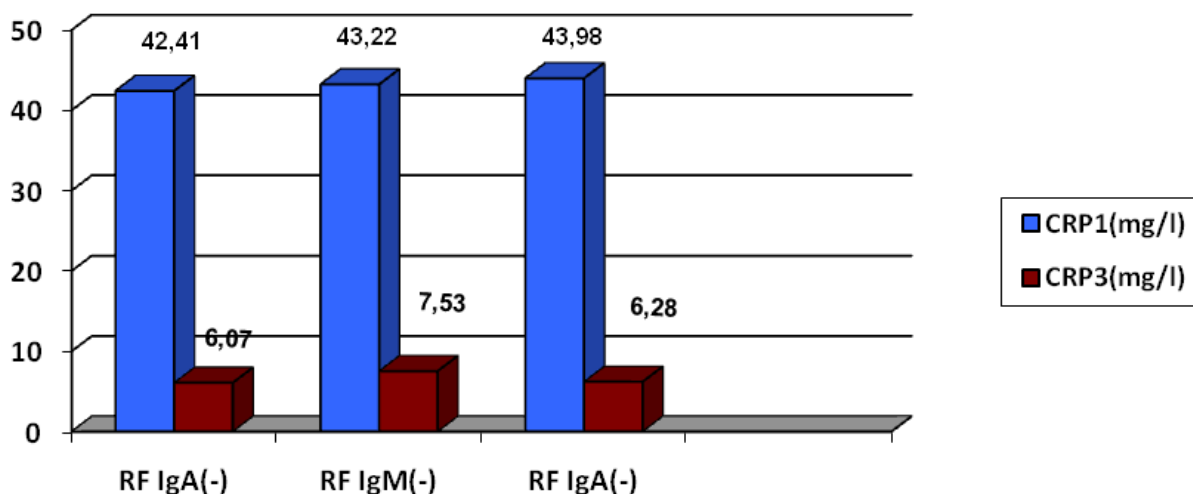
групи, но в края на проследявания период при аССР (+) пациенти се наблюдава отново значимо повишаване на стойностите, спрямо тези от шести месец. В групата пациенти, които са аССР (-) и отрицателни по всички изотипове RF (n=26) се установява нормализиране на стойностите на CRP в края на първата година, като при 30.7% (n=8) стойностите са над референтни граници, като само при двама пациента стойностите са значително завишени.

Стойностите на CRP в групата пациенти позитивни по всички изотипове RF и отрицателни по аССР антитела са високи както на изходно ниво, така и в края на проследявания период.

Динамиката в промяната в стойностите на на CRP при болните с и без наличие на ревматоиден фактор е показана на фиг.6 и фиг.7.



Фиг.6 Промяна в средните стойности на CRP при болните с положителни ревматоидни фактори



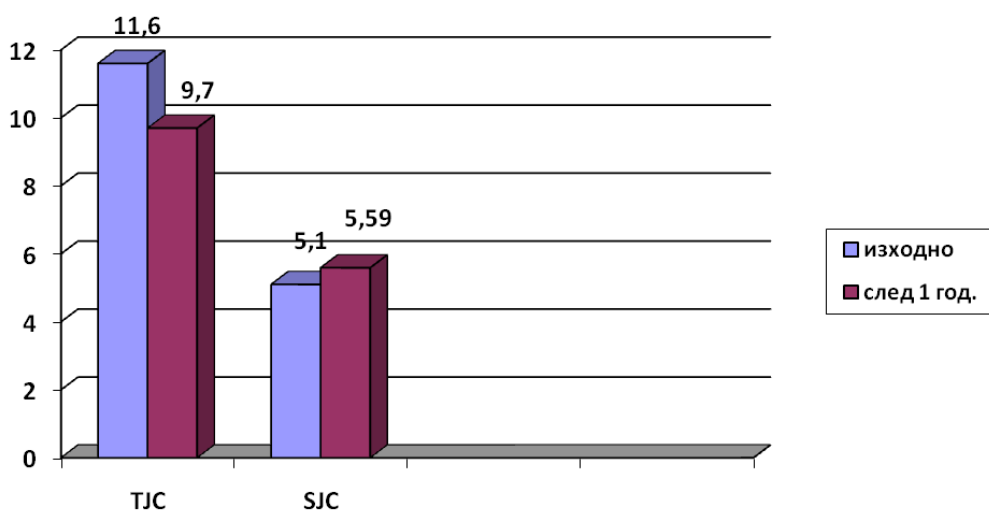
Фиг.7. Промяна в средните стойности на CRP при болните с отрицателни ревматоидни фактори

Стойностите на CRP в групата пациенти позитивни по всички изотипове RF и отрицателни по аССР антитела са високи както на изходно

ниво, така и в края на проследявания период (фиг.6). За разлика от тях, в групите с отрицателни RF, които в повечето случаи са и отрицателни за аССР антитела в края на първата година се наблюдава редукция на стойностите на CRP и задържането им близо до нормалните (фиг.7).

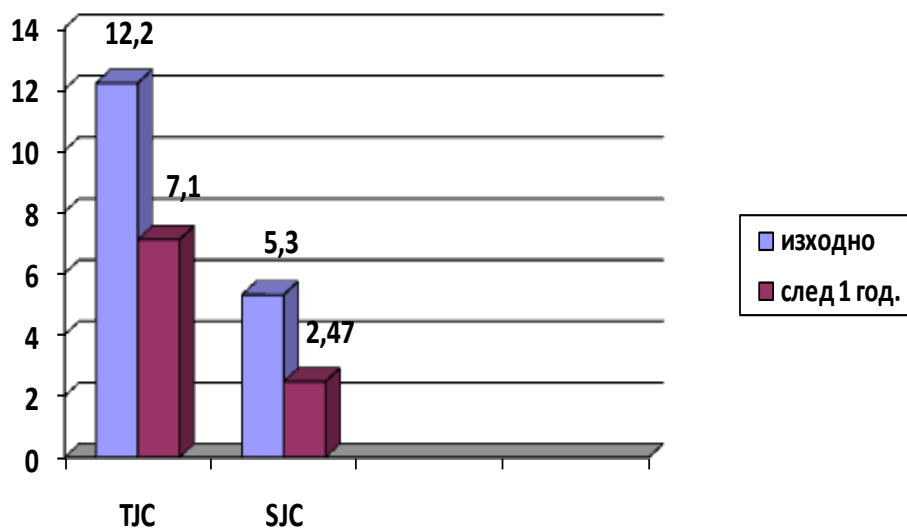
#### 4.4. Промяна в средните стойности на TJC и SJC

Проверявайки хипотезата за промяна на броя болезнени (TJC) и броя оточни стави (SJC) –изходно (TJC1, SJC1) и в края на първата година (TJC2, SJC2) при различните групи пациенти получаваме следните резултати:



Фиг.8. Промяна в средните стойности на TJC и SJC при болни с положителни аССР антитела.

При болните с положителни аССР антитела (фиг.8) се отчита статистически значимо намаляване на броя на болезнените стави в края на проследявания период с около 16.9%. По отношение на оточните стави се установява леко завишаване на общия брой, но тази разлика е статистически не-

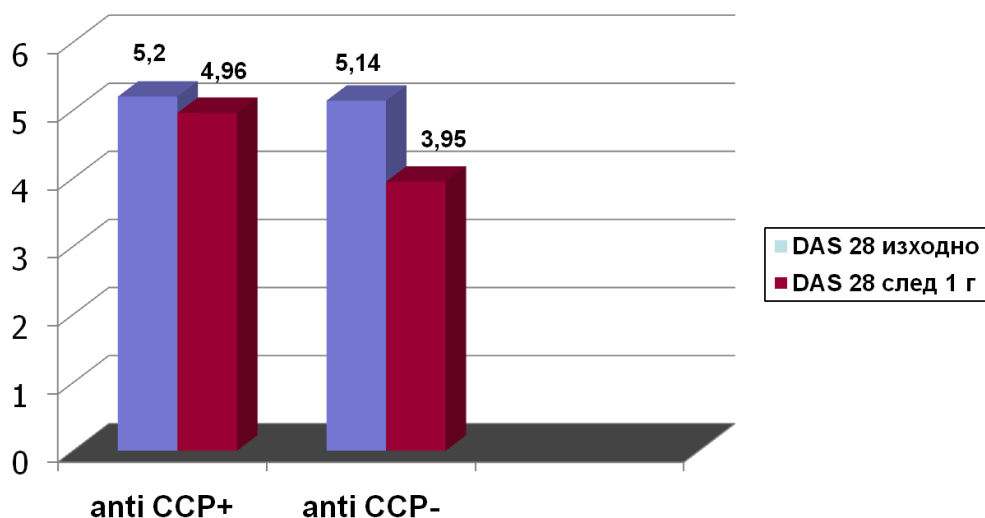


ителни

При болните с отрицателни анти ССР антитела и двата показателя показват статистически значима редукция на стойностите на ТЈС и SJC в края на наблюдавания период. Отчита се намаляване на болезнените стави с около 42%, а на оточните с около 45,8%.

#### 4.5. Промяна в средните стойности на DAS28

Промяната в показателя DAS28 за двете групи пациенти- с и без аССР антитела е представена на фиг.10 и фиг.11.



Фиг.10.Промяна в средните стойности на DAS28 при болните с положителни и с отрицателни аССР антитела

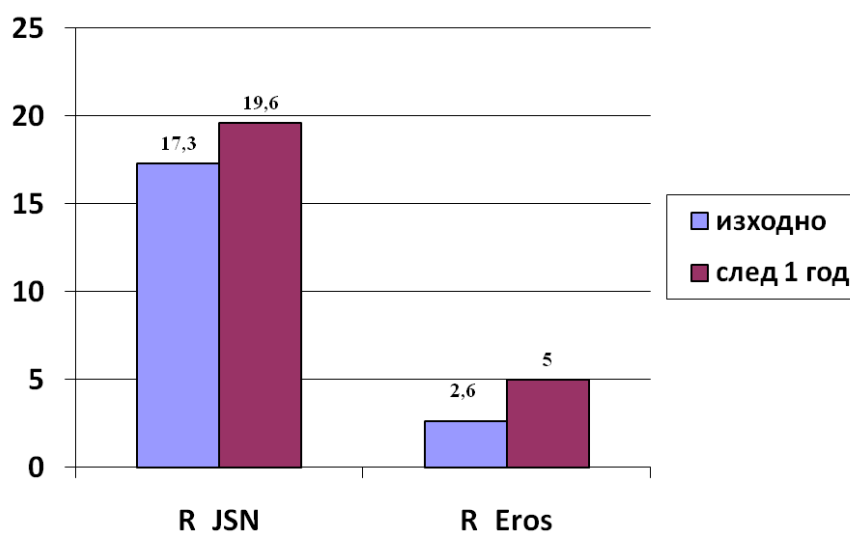
И при двете групи се отчита намаляване стойностите на DAS28. При болните без аССР антитела тази редукция е значителна и статистически значима и въз основа на резултатите можем да отбележим, че при тази група болни се постига добро повлияване от провежданото лечение според критериите на EULAR, тъй като DAS28 подобрението е с 1.1. При болните с положителни аССР антитела тази редукция е минимална и статистически незначима.

Малкият обем на извадката в групата на болните с отрицателни аССР антитела и положителни по всички изотипове RF (n=6), не позволява да се направят статистически достоверни изводи по отношение промяната на стойностите на CRP, ТЈС, SJC, DAS28. Въпреки това, анализът на

резултатите показва изходно високи стойности на CRP и задържането им до края на наблюдавания период, задържане и леко увеличаване на броя болезнени стави спрямо изходния, както и увеличаване стойностите на DAS28 в края на наблюдавания период спрямо изходния.

#### 4.6. Промяна в средния брой на стеснени ставни междини отчетени на рентгенография

Един от основните показатели за хода на РА и отчитане на ефекта от провежданото лечение е рентгенографската прогресия, която се определя от промяната в броя на стеснените ставни междини (R\_JSN) и нарастването на броя на костните ерозии (R\_Eros) в края на проследявания период (R\_1JSN, R\_1Eros) спрямо изходния (R\_2JSN, R\_2Eros). Динамиката на тези показатели при болните с положителни аССР антитела е представена на фиг.11.

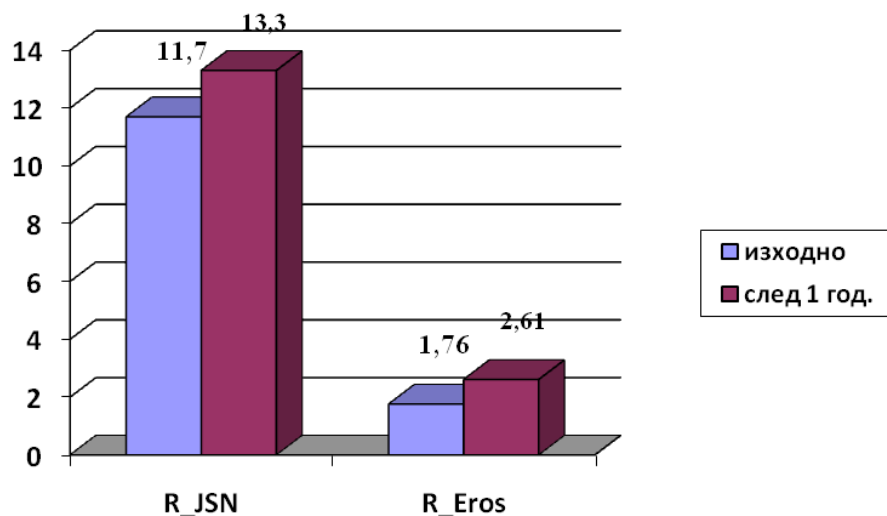


Фиг.11. Промяна в средния брой на стеснени ставни междини отчетени на рентгенография при болни с аССР антитела.

Отчитаме нарастване на броя стеснени ставни междини и значително увеличаване броя на ерозиите в края на проследявания период, съответно с около 13% и с около 92%.

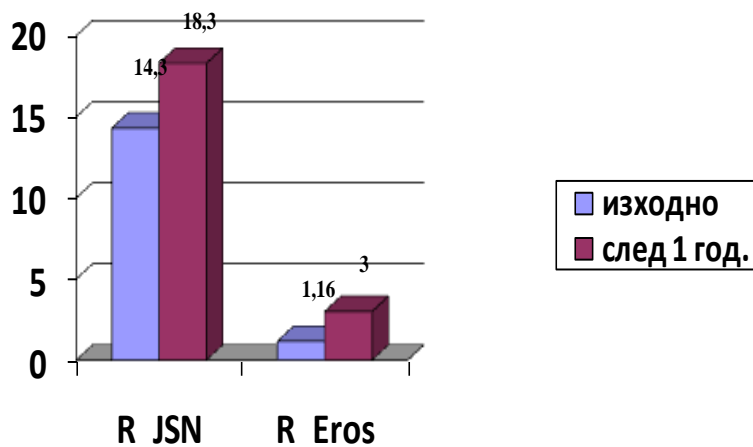
При пациентите с отрицателни аССР антитела се установява увеличаване както на броя стеснени ставни междини (около 13%), така и на броя на ерозиите (около 48.2%), като при последните увеличението е в

значително по-малка степен в сравнение с групата с положителни анти ССР антитела. Резултатите са представени на фиг.12



Фиг.12. Промяна в средния брой на стеснени ставни междини отчетени на рентгенография при болни без аССР антитела.

Анализът на данните в групата при пациенти с отрицателни а ССР антитела и положителни всички изотипове RF показва, увеличаване на стеснените ставни междини с около 27,9%, а броя на ерозиите с около 58,6%. (фиг.13).



Фиг.13. Промяна в средния брой на стеснените ставни междини и ерозиите при пациенти с отрицателни аССР антитела и положителни всички изотипове RF

## 5. ИЗРАБОТВАНЕ НА МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛ ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ



## 5.1. Изработване на математически модел (индекс) за прогнозиране на тежестта на заболяването при болни от РА чрез използване на логистична регресия

Най-общо Логистичния модел (Logit Model) има следния вид:

$$\ln\left[\frac{p_i}{1-p_i}\right] = Z$$
$$Z = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_{ij}$$

където  $p_i$  е вероятност за сбъждане на дадено събитие (за нашето проучване-вероятността от бърза рентгенографска прогресия и неповлияване от конвенционално лечение), а  $(1 - p_i)$ , за неговото несбъждане.

Отношението  $\frac{p_i}{1-p_i}$  се нарича „odds ratio”, а натуралния логаритъм от това отношение е логистичния модел. Логистичния модел показва, че логаритъм от „odds ratio” е линейна функция ( $Z$ ) на независимите променливи, включени в модела.

С помощта на логистичния метод се опитахме да създадем прогностични индекси за тежестта на заболяването, определящи вероятността за RRP и неповлияване от конвенционално лечение, при което да се използват показателите проследявани в проучването: TJC, SJC, CRP, DAS28, JSN, брой ерозии (в края на проследявания период). Чрез използването на регресионен анализ се установи, че показателят, който има висока и съответно статистически значима корелация с тежестта на заболяването е стойността на DAS28 в края на проследявания период (DAS28-2). Тествани са и останалите вариабилни величини, но нито една от тях не показва достатъчно достоверна корелация. Направихме анализ на показателя DAS28 при различни възрастови групи и като се има предвид пола на пациента се получиха следните резултати:

Табл.1 Анализ на DAS28 според пола при различни възрастови групи

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<sup>a</sup> AGEYARS	.087	.034	6.727	1	.009	1.091
Gender_male_1_female_0	-2.788	.943	8.741	1	.003	.062
DAS282	1.580	.421	14.099	1	.000	4.853
Constant	-11.065	3.181	12.102	1	.001	.000

Variable(s) entered on step 1: AGEYARS, Gender\_male\_1\_female\_0, DAS282.

След заместване на съответните коефициенти се получава следното регресионно уравнение:

$$\ln\left[\frac{p_i}{1-p_i}\right] = -11.065 + 0.087 x_1 - 2.788 x_2 + 1.580 x_3, \text{ където:}$$

$p_i$  е вероятност от бърза рентгенографска прогресия и неповлияване от конвенционално провежданото лечение;

$x_1$  - възраст в години;  $x_2$  – пол (отбелязано с 1 за мъж и 0 за жена);

$x_3$  - DAS28;

Замествайки вариабилните показатели в уравнението се получава стойност, която определя вероятността за бърза прогресия на заболяването и съответно неповлияване от провежданото лечение. Получените средни стойности на линейната функция разпределихме в таблица, като разделихме вероятността за неповлияване от провежданото лечение ( $p_i$ ) в няколко диапазона :

до 0.1 (минимална, жълт цвят);

0.1-0.3 (малка, зелен цвят);

0.3-0.5 (умерена, син цвят);

0.5 -0.7 (значителна, оранжев цвят);

над 0.7 (голяма, червен цвят );

Табл.2. Средни стойности на линейната функция, спрямо възрастта и стойностите на DAS28\_2 при мъже

DAS28	до 30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	>75
до 3.5	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07
3.5-4.5	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,06	0,09	0,13	0,19	0,27
над 4.5	0,03	0,05	0,08	0,12	0,17	0,24	0,32	0,43	0,53	0,64

Табл.3. Средни стойности на линейната функция, спрямо възрастта и стойностите на DAS28\_2 при жени.

DAS28	до 30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	60-65	65-70	>75
до 3	0,02	0,04	0,05	0,08	0,12	0,18	0,25	0,34	0,44	0,55
3.5-4.5	0,11	0,15	0,22	0,30	0,40	0,51	0,62	0,70	0,79	0,86
над 4.5	0,36	0,47	0,58	0,68	0,77	0,83	0,89	0,92	0,95	0,97

С оглед на получените резултати можем да отбележим, че при болни от РА вероятността за RRP и неповлияване от провежданото лечение е по-голяма при женския пол и се увеличава с нарастване на възрастта.

Установява се, че при женския пол, дори да бъде достигната умерена активност на заболяването според стойностите на DAS28, рискът от неповлияване от лечението остава значителен при възраст над 55 г.

Въз основа на знанията за риска от настъпване на дадено заболяване и вариантите за неговото повлияване, съществува възможност за определяне на факторите, които могат да предизвикат отклонение от очакваните резултати на всеки един етап от провежданото лечение.

Това от своя страна е предпоставка да се планират и приложат адекватни мерки свързани с ранното и навременно диагностициране, планиране и контролиране на процеса на лечение, за да се ограничат негативните последствия и да се използват максимално възможностите за недопускане на инвалидизация.

## 5.2. Управление на риска

Като цяло, управлението на риска като термин може да се разгледа като систематично прилагане на политика, процедури и практики за управление на дейностите за обмен на информация, за консултиране, за установяване на обстоятелствата, както и дейностите по идентифициране, анализ, преценяване, въздействие, наблюдение и преглед на риска. В конкретния случай, когато става въпрос за стратифициране на риска по

отношение на бърза рентгенографска прогресия при пациенти с РА, ние заложихме на изработване на наша матрица за прогнозиране.

Целта на използването на тази матрица е още с поставяне на диагнозата да се определи дали съответния пациент е рисков по отношение на вероятността за бърза рентгенографска прогресия на заболяването и вероятността за неповлияване от стандартната терапия с DMARD. За целта ние използвахме методология, взимствана от международния стандарт ISO 31000:2011, където управлението на риска се определя от следната последователност – идентификация на риска, анализ на риска и въздействие върху риска.

Процесът на управление на риска включва идентификация на елементите и факторите определящи вероятността дадения риск да се прояви, натрупаните знания относно видоизменението на рисковете, както и степента на влияние на отделните фактори определящи вероятността, въпросите свързани със самия риск, причините за риска, тежестта на последствията и отношението им към взетите мерки свързани със степента на въздействие върху риска.

Това разбиране е основа за планиране и прилагане на определени действия и мерки в посока на овладяване на идентифицирания риск свързан със степента на повлияване на лечението, като по този начин се обезпечават обхватност и адекватност при определяне на критериите за риска и приложените мерки.

Извършването на адекватна оценка на риска се явява рамка, определяща разбиране относно конкретните заплахи от проява на вероятните фактори и степента на последствията при проявяване на заболяването. По този начин може да определи приоритетно върху кои от рисковете има възможност за въздействие в посока на неговото овладяване до поносимо ниво, като за целта определи най-подходящото лечение или да се отхвърли прилаганото до момента като мярка за въздействие върху риска.

В настоящото изследване ние прилагаме метода *FMEA (Failure Modes and Effects Analysis - Анализ на видовете откази и последиците от тях)* за оценка на идентифицирания риск. Това е начин за определяне, идентифициране и класифициране на възможните видове откази, вероятността за тяхната поява и оценка на тяхната критичност. Това е вид анализ, чрез който могат да се анализират ефективност от приложени мерки в процеса на лечение и планиране на промени в управлението на процеса на лечение. Прилагания метод за оценка на риска използва наличната количествена (числова) информация, като въз основа на нея се осигурява количествен краен резултат. Този метод се характеризира с по-голяма обективност и точност на изследователската процедура и крайния резултат.

Трябва да се отбележи факта, че крайните количествени резултати могат да бъдат повлияни от валидността, представителността и точността на входящата информация. Ето защо, получените количествени резултати не трябва да се разглеждат като точни окончателни стойности (точкови оценки на разглеждания показател), а по-скоро като количествена оценка с

възможни вариации в зависимост от качеството на входящите данни (изследваната популация). Характерното на този метод е чрез него ние извършваме идентифициране и оценка на тежестта на последствията след възникване на болестта на ревматоиден артрит, както и количествено можем да оценим риска за неповлияване от прилаганото лечение.

Процесът на оценка на риска се състои в определяне на вероятността за възникване на риска и на тежестта на последствията от проявата на риска. В зависимост от комбинациите между тях се определя нивото на риска, изразен чрез „рисков фактор“ или „число на приоритета на риска“. Числото на приоритета на риска (PRN) е полуколичествена мярка на критичността, получена чрез умножение на ранговете представено чрез формулата:

## **РИСКОВ ФАКТОР (PRN) = РЕЙТИНГ НА ВЕРОЯТНОСТ X РЕЙТИНГ НА ТЕЖЕСТТА НА ПОСЛЕДСТВИЯТА**

Същественото при оценката на риска е определяне на рейтинга на вероятност на идентифицирания риск и тежестта от проявата на риска. Извън установените критерии за РА, ние определихме като прогностични и рискови за вероятен ревматоиден артрит, следните фактори – пол, наличие или липса на ставна скованост, RF+, antiCCP, RF и antiCCP едновременно, броя болезнени стави, броя оточни стави, трудно свиване в юмрук, тютюнопушене, фамилна обремененост.

*Рейтинг на вероятност* се определя от сумата на числените стойности присвоени за всеки един от елементите на вероятността. Рейтингът на вероятността може да варира в числени стойности от 2 до 30, съответно на които ние можем да определим вероятността дадения пациент да има РА.

Определяне на рейтинга на тежестта на последствията, т.е тежестта при диагностициран ревматоиден артрит. В нашия случай, тежестта на ревматоидния артрит се определя от взаимната зависимост и степен на влиянието на следните фактори - CRP, DAS28, стеснени ставни междини и наличие на ерозии на рентгеновото изследване, като възможност е заложено при проследяване във времето да се отбележи и изчислената разлика за рентгенографска прогресия по метода SENS.

*Рейтинг на последствията* се определя от сумата на числените стойности присвоени за всеки един от елементите на тежестта. Рейтинга на последствията може да варира в числени стойности от 2 до 12.

Табл.4 Матричен модел за определяне на риска

Риск	Вероятност за наличие на ревматоиден артрит										Рейтинг вероятн ост
	Пол	Скованост	RF+	antiCCP	RF и antiCCP	Болезнени стави	Оточни стави	Трудно свиване в юмрук	Пушач	Фамилна обременено ст	
Неповлияване от конвенционално лечение	Жена	Да	< 20	> 100	Има	Над три стави	Няма	Да	Пуши	Има	<b>24</b>

Тежест на ревматоидния артрит				Рейтинг послед ствия	Рисков фактор взростног х последствия	Рисков фактор след минимизиране
CRP	DA 528	стеснени междини на Po	ерозии на Po			
>6 и < 35	> 3.2 и < 5.1	> 10	до 3	Няма значение	<b>9</b>	<b>216</b>
План за намаляване на риска (Изисква се за рисков фактор > 8) Може да препраща към друг документ						

Въз основа на изчисления по формула определихме цифрови стойности на всеки от компонентите на RPN, които класифицирахме в четири групи. Определянето на цифровата стойност за рейтинга на тежестта от 2 до 30 и рейтинга на вероятността от проявата на риска са присвоени стойности от 2 до 12.

Класът на риска се определя за всяка от получените числови стойности за RPN, вариращи от 4 за най-нисък риск до 360 за клас на риска с най-висок приоритет, както е представено в таблица 5.

Табл. 5. Регистър на рисковете, свързан с лечение на РА

Клас на риска, RPN стойност	Рейтингов фактор на тежест	Рейтингов фактор на вероятност
RPN до 360 много висок риск	9-12 = Висока значимост. Незначителни промени във фактора оказват значителни промени в процесите на лечение.	25-30 = Много голяма вероятност от възникване на болестта
RPN до 192 висок риск	7-8 = Умерна значимост. Само значителна промяна на фактора оказва влияние върху в на лечение.	15-24 = Умерена вероятност от възникване на болестта
RPN до 96 умерен риск	5-6 = средна значимост. Промените във фактора оказват незначително влияние върху в процеса на лечение	9-16 = Средна вероятност от възникване на болестта.
RPN до 32 среден риск	3-4 = незначителна значимост. Промените във фактора оказват незначителни промени в процеса на лечение.	3-8 = Незначителна вероятност от възникване.
RPN до 4 нисък риск	2 = Много ниска значимост. Промените във фактора не оказват промени в процеса на лечение.	2 = невъзможно като вероятност от възникване на болестта.

/

Управлението на риска може да се разглежда като разлика от измерения риск и минимизирания риск. В тази посока за остатъчен риск може да се възприеме хипотезата, че това е риска, който продължава да съществува след приложените мерки за въздействието върху риска.

След извършване на първоначалната оценка на риска и предприемане на мерки свързани с лечението, повторна оценка се извършва след 6 месеца. Изчислява се повторно стойността на RPN, което на следващ етап (напр. след 6м или 1 година) се изчислява и разликата в SENS score.

Използвайки тази прогностична матрица и определяйки рискът на съответния пациент неговото заболяване да протича затегнато и да води до бърза рентгенографска прогресия, ние можем да предприемем действия за минимизиране на този риск-значително по-често проследяване, включване директно на два DMADRDs, по-ранно включване на биологична терапия и т.н.

В заключение може да се каже, че получените резултати за проследяването от нас група болни ни дават основание да определим наличието на аССР антитела, носителство на IgM и IgG RF, по-високата активност, по-високия брой болезнени и оточни стави в началото на заболяването, като значими прогностични фактори за определяне хода на болестта. Нито един от факторите, обаче, не може да се използва самостоятелно, поради различния клиничен облик на РА.

Установяването на важните предиктори дава възможност за разработване на прогностични индекси за определяне хода на заболяването, терапевтичния подход и ефекта от прилаганото лечение. Резултатите от направените от нас анализи, както и от публикуваните в литературата данни, показват, че на този етап съществуват голям брой фактори, които могат да бъдат дефинирани като прогностични, но са нужни още проучвания при различни популации болни, за да може те да бъдат валидизирани.

Те могат да служат за основа при изработване на прогностични матрици с възможност за идентифициране на пациенти с РА с риск от неадекватна реакция към конвенционалните DMARDs и при които по-агресивната терапия би довела до намаляване на ставните увреди и недопускане на ранна инвалидизация.



## 6. ИЗВОДИ

Въз основа на получените резултати можем да направим следните основни изводи:

1. При пациентите с **положителни аССР антитела и наличие на RF** в края на проследявания период се установява:
  - статистически значима редукция на възпалението, но в по-малка степен, отколкото в групата без антитела;
  - наличие на рентгенографска прогресия (нараства броя стеснени ставни междини и броя ерозии);
2. При пациентите с **отрицателни аССР антитела и отрицателни за RF** се установява:
  - редукция на възпалението, като CRP достига референтни стойности в края на проследявания период;
  - наличие на минимална рентгенографска прогресия;
  - статистически значимо намаляване на DAS28, TJC, SJC;
3. Пациентите с **положителни аССР антитела и тези, позитивни по всички изотипове RF и отрицателни по аССР антитела** имат по-високи стойностите на CRP, TJC, SJC в края на периода спрямо отрицателната група.
4. При **RF (+) пациенти CRP** остава над референтните стойности в края на проследявания период, докато при **RF (-)** в края на първата година е в границите на нормата.
5. При двете групи болни с и без антитела се отчита **намаляване стойностите на DAS28**, но при болните без аССР антитела тази редукция е значително по-голяма и статистически значима.
6. При пациентите **без аССР антитела и положителни по IgM и IgG RF** се наблюдава редукция на повечето от проследяваните показатели, но се отчита минимално покачване на броя на ерозиите в края на първата година.
7. Идентифицирането на прогностичните фактори дава възможност за изработване на **матрични модели**, които да се приложат в практиката за оценка на риска от неповлияване от лечение и бърза прогресия на заболяването.
8. Чрез тези модели може **ясно да се дефинират болните с по-агресивна болест** и да се очертаят възможностите за въздействие върху заболяването.

## **7. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ**

### **ТРУД**

#### **Публикации в научни списания**

1. Св. Христова, Св. Димитров, Ж. Русева, Д. Герова, Я. Стефанов, В. Маджова, Вл. Кадинов. „Ревматоиден артрит - кога да мислим за ревматоиден артрит и как да оценим активността на заболяването?, под печат, сп. „Обща медицина“, 2019, брой 2

2. Св. Христова, Димитров Св., Русева Ж., Герова Д., Стефанов Я., Маджова В., Кадинов Вл. „Рентгенографска прогресия при болни от ревматоиден артрит“- сп. „Обща медицина“, 2018, брой 4, стр 48-51

3. Св. Христова, Св. Димитров, Ж. Русева, Д. Герова, Я. Стефанов, В. Маджова, Вл. Кадинов. „Оценка на факторите за клиничното протичане и ефекта от лечението на болни с ревматоиден артрит“-под печат, сп. „Обща медицина“, 2019, брой 3

#### **Научни съобщения във връзка с дисертационния труд**

1. Св.Христова, Св.Димитров, С.Богданова, Т.Шивачева, Вл.Кадинов. „Връзка между отговора към лечението с Tocilizumab и серумните нива на IgM-RF при болни от ревматоиден артрит“. Българо-руски симпозиум, 10-12.04.2014г, гр. Правец, България

2. Св.Христова, Св.Димитров, С.Богданова, Т.Шивачева, Вл.Кадинов. „Предиктори за клиничното протичане и ефекта от лечението на болни от ревматоиден артрит“. Трилатерална среща по остеопороза и остеоартроза, 26-30 юни 2013, Правец, България.

3. Св. Христова, Св. Димитров, Т. Шивачева, Вл. Кадинов. „Радиографска прогресия при болни от ревматоиден артрит, провеждащи лечение с биологичен медикамент“. Национална конференция по Ревматология, Ахелой, 11-14.05.2017.

## 8. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Това е първото у нас задълбочено проучване за установяване на ролята на прогностичните фактори и дефиниране на тези от тях, които имат най-голямо значение за определяне на терапевтичното поведение при болни с ранен РА.
2. Чрез използване на предиктори и прогностични фактори е разработена методика за определяне на пациентите с РА с лоша прогноза и очакван по-агресивен ход на заболяването.
3. Селектирането на такава група болни с РА е важно за прилагане на по-ранно и агресивно лечение с оглед превенция на ранната им инвалидизация.
4. Ранното установяване на високи стойности на РФ и anti-CCP, заедно с проследяване на маркерите на възпалителна активност и рентгеновите промени при РА дават възможност за избор на клинично поведение и терапевтичен подход, индивидуализиран за всеки конкретен пациент.
5. Използвайки прогностичните фактори **могат да се** идентифицират и пациенти с вероятност за самоограничаване или много бавна прогресия на РА, при които не се налага агресивно лечение с потенциална токсичност.
6. Тази методика има голям практически и научен потенциал и може да бъде въведена като стандарт за ранна оценка на болни с РА в рутинната ревматологична практика.