



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ. СТОЯНОВ” ВАРНА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА
ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА
СТЕПЕН „ДОКТОР” НА ТЕМА:

ИЗСЛЕДВАНЕ

НА КЛИНИЧНАТА АКТИВНОСТ НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ, ПРИ БОЛНИ
ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА

Автореферат

на Д-Р ТАНЯ КИРИЛОВА ШИВАЧЕВА

Научен ръководител:

Проф. д-р Светослав Живков Георгиев, дм

Варна, 2019 г.

Дисертационният труд съдържа 190 страници и е онагледен с 33 таблици и 62 фигури. Библиографията включва 292 литературни източника, от които 2 на кирилица и 290 на латиница. Проучването е извършено в Клиника по ревматология на МБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна. Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести при Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2019г. от часа в зала на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	6
1. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА	6
2. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР	7
II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ.....	7
III. МЕТОДОЛОГИЯ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	8
1. ПРЕДМЕТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	8
2. ОБЕКТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО:.....	9
3. ПРОВЕЖДАНЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО	10
4. МЕТОДИ	10
КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ СВЪРЗАНИ С НИВОТО НА АКТИВНОСТ НА РА И БЕЗОПАСНОСТТА НА БОЛНИТЕ,	11
IV.РЕЗУЛТАТИ	13
1. ПОКАЗАТЕЛИ ХАРАКТЕРИЗИРАЩИ БОЛНИТЕ В ПРОУЧВАНЕТО	13
ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ:.....	16
СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПРИДРУЖАВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	19
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ	20
ТРАДИЦИОННИ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ РИСКОВИ ФАКТОРИ:.....	21
2. АНАЛИЗ НА АКТИВНОСТТА НА РА ПРИ БОЛНИ С И БЕЗ ССЗ	26
3. АНАЛИЗ НА ЗАВИСИМОСТТА И СТЕПЕНТА НА ПРИПОКРИВАНЕ МЕЖДУ ДВАТА ВАРИАНТА НА DAS28.	41
4. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПРАГОВЕТЕ НА DAS28 (CRP), КОРЕСПОНДИРАЩИ С ТЕЗИ НА DAS28 (СУЕ);	44
5. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПРОГНОЗНА ВЕРОЯТНОСТ ЗА РАЗВИТИЕ НА ССЗ	46

6. ПРЕДЛАГАНЕ НА АЛГОРИТЪМ С ЦЕЛ ПОДОБРЯВАНЕ НА КЛИНИЧНИЯ ХОД НА БОЛНИТЕ ОТ РА И НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ ССЗ.....	49
V.ИЗВОДИ.....	54
VI.ПРИНОСИ.....	55
VII.ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО, ОЧЕРТАВАЩИ ПЕРСПЕКТИВИ ЗА БЪДЕЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ	57
VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	57

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ACR	American College of Rheumatology
BMI	Body Mass Index
CRP	C-реактивен протеин
DAS	Disease Activity Score
ИБС	Ишемична болест на сърцето
МСБ	Мозъчно - съдова болест
ПЗ	Придружаващи заболявания
РА	Ревматоиден артрит
СС	Сърдечно-съдова
ССЗ	Сърдечно съдови заболявания
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
ХБ	Хипертонична болест

I. ВЪВЕДЕНИЕ

1. Актуалност на проблема

Значението на застаряването на населението става все по-очевидно в индустриализираните страни, тъй като паралелно с увеличаването на продължителността на живота, раждаемостта намалява. При застаряващо население се очаква, че броят на пациентите с възпалителен артрит, включително Ревматоиден артрит (РА), ще нараства пропорционално.

Самият РА обикновено не се счита за летално заболяване. Нивото на смъртност, приписвана на РА като основна, подлежаща причина за смърт е намаляла в световен мащаб.

Болните от РА умират по-рано (живеят по-кратко) и рискът от смърт за тях е значимо по-висок. Установяват се тенденции за намаляване на тази „прекомерна“ смъртност от последните 1 – 2 години, но трайна, значима редукция на смъртността при тези бол-ни засега не е доказана.

Какво е отражението на модерната ревматология върху крайни изход за болните от РА? Как ранната диагноза РА, ранното и агресивно лечение до постигане на целта и tight control стратегията се оглеждат в най-силното доказателство за подобренията в грижите за болните – нивото на смъртност?

Абсолютната едногодишна смъртност при РА е 0,8% (при 1,4% в общата популация), 5-годишната смъртност е 5% (при 6% в общата популация), 10-годишната смъртност е 10% (при 10% в общата популация) и 15 години след диагностицирането на РА смъртността е 13% (срещу 12% в общата популация) Установени са подобни причини за смъртта при болни от РА и в общата популация, като болестите на сърдечно-съдова система, неоплазмите и заболяванията на белия дроб са най-честите причини за смърт. Водещите причини за смърт при пациенти с РА и в общата популация са съответно заболявания на ССС (29% спрямо 30%), карциноми (26% срещу 33%) и респираторни заболявания, включително респираторни инфекции (12% срещу 9%). Всички причини за смърт са повишени сред пациентите с РА, с изключение на смъртните случаи, дължащи се на заболявания на нервната система.

Докато причините за смърт са подобни, пациентите с РА умират в по-млада възраст.

2. Основни изводи от литературният обзор

- Ревматоидният артрит е заболяване с нарастваща социална значимост. Поради увеличаване на средната продължителност на живот на цялото население, РА в следващите десетилетия ще представлява все по-голям дял от патологията в ежедневната практика.
- Установени са ясни критерии за ранна диагноза на РА, ясни цели при лечение и стратегии за постигането им. Налице са съвременни, общодостъпни таргетни терапевтични молекули за приложение в ежедневната клинична практика.
- Няма единно становище по отношение на комбинираните показатели за оценка на ефективността от тези терапевтични подходи и таргетни молекули в ежедневната клинична практика.
- При болните от РА се наблюдава необичайно кумулиране на съпътстващи заболявания и състояния. Най – голям релативен дял представляват сърдечно-съдовите заболявания, които са основна причина за по-кратката продължителност на живот на тези хора и „прекомерната“ смъртност, дори и в ерата на съвременното лечение.
- Няма достатъчно убедителни данни за трайно, значително намаляване на смъртността от всички причини и в частност от СС смърт при болни от РА. Налични са някои тенденции, които подкрепят становището за ролята за продължителния възпалителен процес, като подлежаща причина за тази „свръх“ смъртност.
- Медицинската общност е наясно, че традиционните рискови фактори не са в състояние да обяснят повишената сърдечно-съдова патология при тези болни

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗИ

ЦЕЛ:

Да се оптимизира оценката на клиничната активност на ревматоидния артрит с оглед подобряване на дългосрочна прогноза на болните.

ЗАДАЧИ:

Анализ на клиничната активност на РА при болни провеждащи лечение с биологични средства с и без придружаващи заболявания;

Анализ на зависимостта и степента на припокриване на оценката за активността на РА чрез DAS28 (СУЕ) и DAS28 (CRP);

Определяне на праговете на DAS28 (CRP), кореспондиращи с тези на DAS28 (СУЕ);

Определяне на прогнозна вероятност за развитие на ССЗ;

Предлагане на алгоритъм с цел подобряване на клиничния ход на болните с РА и намаляване на риска от ССЗ

ХИПОТЕЗИ

Съвременният подход при управлението на активността на РА, чрез tight control и treat to target стратегията в лечението на болните изисква използването на сигурни комбинирани инструменти за оценка и динамично наблюдение на постигнатия отговор. Двата варианта на DAS28 (СУЕ и CRP) доказано допускат високо ниво на остатъчна активност при лечение, което би могло да е отговорно за прогресия на РА независимо от приложението на скъпо струващи медикаменти. Приложението на тези „по – благосклонни“ комбинирани показатели в ежедневната клинична практика може би е причина за липсата на съществена промяна в развитието на съпътстващи сърдечно-съдови заболявания, които в крайна сметка водят до преждевременна смърт при болни от РА.

III. МЕТОДОЛОГИЯ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Предмет на изследването

Изследване на активността на РА в хода на лечение с биологични средства, анализ на факторите допускащи ниво на остатъчно възпаление, анализ на придружаващите

заболявания и тяхното взаимодействие с остатъчната активност при болни от РА на биологична терапия.

2. Обект на изследването:

Проучването е проведено в Клиниката по Ревматология, към УМБАЛ „Св. Марина“ след одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (№83/16.05.2019) към същата болница и в съответствие с изискванията на Хелзинкската декларация (WMA Declaration of Helsinki, 2008).

Анализирана е медицинската документация на общо 209 последователни болни от РА. Всички болни са преминали през диагностично – консултативния кабинет (ДКК) към Клиниката по Ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна за периода 01 юни 2017– 30 септември 2018 г. по Амбулаторна процедура № 38 за определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпо струващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, т. 2 ЗЗО (<https://www.nhif.bg/page/1565>). В проучването бяха включени 209 болни от РА. След приложение на критерии за подбор останах 197 болни:

- Възраст над 18 год.;
- Диагноза РА (ACR 1987 год. критерии
- Позитивен ревматоиден фактор (РФ)
- Терапия с биологични средства;
- Продължителност на терапията с биологични средства поне 6 месеца преди началото на изследването;

Поради развитие на сериозни нежелани явления в хода на изследвания период (установен тумор на белия дроб при един болен и полиорганна недостатъчност при друг) от анализа отпадат 2-ма пациента. Същинското проучване се осъществи при 195 болни.

В анализа не са включени болни, провеждащи лечение с биологични средства с диагнози различни от РА: Анкилозиращ спондилит, Псориатичен артрит, както и болни от Системен лупус еритематодес.

Изследвани, описани, анализирани и проследени за дванадесет месеца са административните медицински документи на 195 болни от ревматоиден артрит, провели 582 визити, чиито резултати са включени в дисертационния труд

3. Провеждане и организация на проучването

Проучването е осъществено през периода 16.05.2019-30.06.2019 год.

Периодът от лечението на болните от РА с биологични средства, който е изследван е от 01 Юни 2017 год. до 30 Септември 2018 год.

Всички болни, провеждащи лечение с биологични средства са подбрани за да отговарят на критериите за лечение според изискванията на НЗОК (Изисквания на НЗОК при лечение на серопозитивен ревматоиден и псориатичен артрит с болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) в извънболничната помощ).

4. Методи

Анализирани са следните групи показатели:

Социодемографска характеристика, включваща:

- Възраст;
- Пол;
- Ръст (см);
- Телесно тегло (kg);
- ВМІ (kg/m²);
- Тютюнопушене

Характеристика на Ревматоидния артрит:

- Давност на РА(год.);
- Възраст при начало на РА;
- Рентгенографски стадии на РА;

Терапевтични варианти по отношение на следните групи медикаменти:

- Употреба на Нестероидни противовъзпалителни средства;

- Употреба на Кортикостероиди;
 - Доза на КС препарат
- Лечение със синтетични болестопроменящи средства:
 - Methotrexate;
 - Доза на Methotrexate.
 - Leflunomide.
- Лечение с биологични средства:
 - Време от началото на поставяне на диагнозата, до началото на лечението с биологични средства;
 - Продължителност на лечение с биологични средства;
 - Вид на биологичния препарат:
 - anti -TNF α ;
 - anti -IL6;
 - anti CD20

Клинични показатели свързани с нивото на активност на РА и безопасността на болните, провеждащи лечение с биологични средства

Лабораторни показатели свързани с нивото на активност на РА и безопасността на болните, провеждащи лечение с биологични средства

Индекси за оценка активността на моментната активност на РА:

При анализиране на медицинската документация на болните през изследваните 12 месеца от лечението им с биологични медикаменти, са извлечени наличните данни, отразяващи оценките на активността на РА според DAS28.

При вторичната обработка на данните са изчислени и двата варианта на DAS28 (СУЕ и CRP). Така, за всеки болен, за всяко посещение са получени по две синхронни, едномоментни оценки от всеки вариант на DAS28.

Изчислението се осъществи по формули с онлайн калкулатор:

<https://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>

Осреднена активност на РА по време на анализирания период по формула:

Активността на РА се представи като *осреднена активност на РА при всеки болен* в хода на лечение с биологични средства в продължение на целия изследван едногодишен период. Осреднената времева активност на РА е изчислена по формула (фиг.1):

Фиг. 1 Формула за изчисляване на осреднената активност на РА през анализирания период.

$$\text{Осреднена активност на РА} \\ = \frac{\text{(DAS28)} \\ \text{DAS28}_1 + \text{DAS28}_2 + \text{DAS28}_3}{n}$$

Легенда: n =броя на визитите; РА – ревматоиден артрит; DAS28-disease activity score 28; 1,2,3- поредни посещения през 12 месечния период от лечението.

Придружаващи заболявания:

Анализирана е цялата налична медицинската документация на болните, включени в изследването, с цел установяване на придружаващи заболявания. Всяко заболяване, включено в медицинското досие на болните и кодирано, съгласно МКБ 10 е класифицирано.

Придружаващите заболявания са класифицирани, като:

- Заболявания на сърдечно - съдовата система;
- Заболявания на белия дроб;
- Заболявания на пикочно – половата система;
- Заболявания на стомашно-чревния тракт и черния дроб;
- Ендокринни заболявания;

Освен наличните придружаващи заболявания са анализирани и рисковите фактори:

- Хиперхолестеролемия;

Статистически методи

Дескриптивна статистика, процедура Explore за едновариантна статистика, Студент Т-тест за сравняване на средни стойности и относителен дял с приемане на ниво на значимост за $p < 0.05$, тест на Pearson и тест на Fisher за оценка на качествените променливи при едновариантния анализ, непараметричен тест за свързаност на категориини

променливи с приемане на ниво на значимост за $\chi^2 < 0.05$, One-Way ANOVA анализ, post hoc анализ, корелационен анализ, многофакторен класически и стъпков регресионен анализ с приемане на равнище на значимост за $F < 0.05$ и по-малко от грешката $\alpha = 0.05$, методът Bland-Altman за анализиране на разликите, Cohen's kappa тест за определяне надеждността на резултатите, получени с различни методи. Използван е статистически пакет SPSS v 23 за Windows.

Графичен и табличен метод за изобразяване на получените резултати.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Показатели характеризиращи болните в проучването

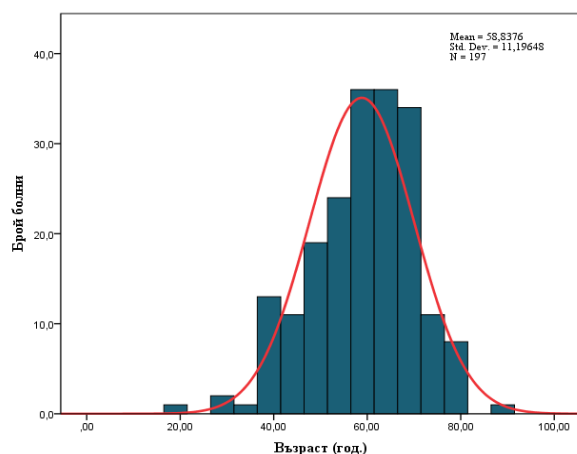
В изследването са включени 195 болни от РА, провеждащи лечение с биологични средства. Диагнозата е поставена въз основа на ACR критерии (1987 год.).

Таблица 1. Демографска характеристика на болните от РА, включени в изследването

Показател		n	%	-p-
Пол	жени	168	85,28	<0,001
Възраст [год.] mean \pm SD (range)		58,84 \pm 11.19 (19-87 г.)		
Възраст [год.] \geq 55 год.		133	67,5	<0,001
Възраст при поставяне на диагнозата [год.] mean \pm SD (range)		46,88 \pm 14,02 (1 – 77 г.)		
Възраст при поставяне на диагнозата \leq 40 год.		47	23,8%	<0,001
BMI mean \pm SD (range)		26.94 \pm 5.34 (15-44)		
<18,5 - поднормено тегло		5	2,54	<0,001
18,5-24,9 - норма		60	30,96	
25-29,9 – наднормено тегло		75	38,07	
>30 – затлъстяване		55	28,43	
Тегло [кг.] mean \pm SD (range)		73.70 \pm 16.45 (41-130)		
Височина [см.] mean \pm SD (range)		163.50 \pm 7.54 (145-185)		
Тютюнопушене	Пушачи	60	30,46	<0,001

Социодемографската характеристика на изследваната група болни е представена в табл. 14. Резултатите показват че, преобладават жените (85,3 %), болните на възраст над 40 г. (94,70 %), болните с ВМІ над нормата (66,50 %) и непушачите (70,30 %).

Средната възраст на болните, включени в анализа е 58,8 год. (табл.1, фиг. 2), относителният дял на болните на възраст над 55 год. е 67,5%, а *средната продължителност на живота на болните без РА е 46,88 години*. При значително малък относителен дял болни диагнозата е поставена преди 40 год. възраст (23,8%) ($p < 0,001$).



Фиг. 2. Разпределение на болните от РА според възрастта.

При изследване на социодемографските признаци се установява, че болните от РА не се различават съществено по отношение на средната възраст и ВМІ от гледна точка на пола, като средната възраст на мъжете и жените е съответно 56 г. за мъжете и 59 г. за жените.

Средните стойности на ВМІ не се различават според пола (28,24 vs 26,72, $p > 0,05$). Изследваните болни от РА са с наднормено телесно тегло (26,94 kg/m²).

73,3 % от пушачите са жени ($p = 0,002$) и предимно с ВМІ < 30 kg/m² (66,7%) ($p = 0,039$).

Характеристика на ревматоидния артрит

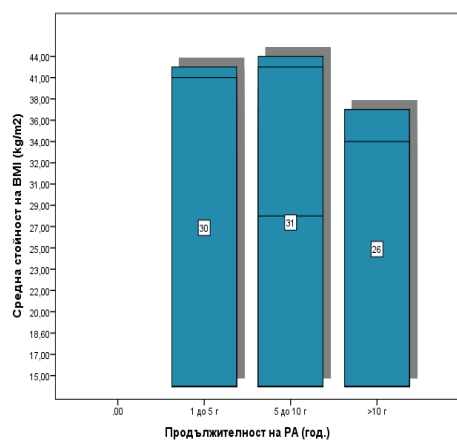
Средната продължителност на РА в изследваната група е 11,95 години в началото на проучването, като най – голям относителен дял представляват болните с давност на заболяването повече от 10 г., а най – малък тези с давност между 1 и 5 год.(16,2 vs 46,1 %) ($p < 0,001$).

В IV рентгенов стадий са повече от 1/3 от болните (36,04 %), а 55.3% от тях са във II функционален клас (55,33 %)($p = 0,135$) (табл. 2).

Таблица 2 Характеристика на РА, при болни провеждащи лечение с биологични медикаменти.

Показател		[n]	[%]	p value
Давност на РА [год.]	mean±SD (range)	11.95 ± 9.14 (2- 44)		<0,001
	< 1 г.	0	-	
	1 – 5 г.	31	15,90	
	5 – 10 г.	73	37,44	
	> 10 г.	91	46,19	
Ревматоиден фактор	положителен	195	100,00	
Рентгенов стадий [Конвенционална рентгенография на длани с китки]	Без Rö промени	0	-	<0,001
	I Rö стадий	0	-	
	II Rö стадий	67	34,4	
	III Rö стадий	57	29,2	
	IV Rö стадий	71	36,4	
Функционален клас	I функц. клас	0	-	NS
	II функц. клас	107	54,8	
	III функц. клас	88	43,2	
	IV функц. клас	0	-	
Време до започване на биологичната терапия[год.]	mean±SD (range)	8,28 ± 8,62 (0,5- 44)		<0,001
Продължителност на биологичната терапия в края на изследването[год.]	mean±SD (range)	4,69 ± 2,08 (1,5- 14)		

Не се установява зависимост между давността на заболяването и възрастта на болните ($p>0.05$).



Фиг. 3. Разпределение на болните в зависимост от давността на РА и BMI

Намерена е съществена разлика в стойността на BMI ($p = 0,002$) при болни с различна давност на РА, като се установява постоянна тенденция към намаляване на стойността на BMI с увеличаване на давността на РА (фиг. 3). Болните с по – малък BMI от 18.5 kg/m^2 имат най – голяма продължителност на РА- 23,8 год. Налице е обратно пропорционална

слаба зависимост между ВМІ и давността на заболяването ($r=-0.245$; $p < 0.001$), като 6,6 % от измененията в ВМІ се дължат на продължителността на РА [год.].

Още по-показателни са резултатите по отношение на редуцията на теглото на пациентите с РА с увеличаването на давността на заболяването ($p < 0,001$), като разликата в средната стойност на телесното тегло между болните с най-малка давност и тези с най-голяма е 11,6 кг.

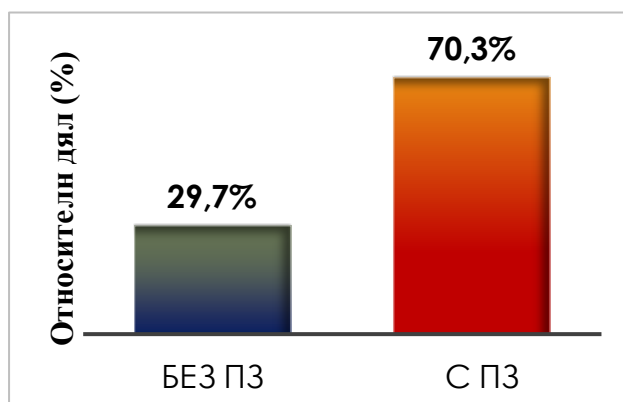
Като *основни предиктори за изменение във функционалния клас двигателен дефицит* при изследваната група болни се определят рентгеновия стадий на РА и давността на заболяването.

60,3 % от измененията във функционалния клас двигателна недостатъчност се определят от давността на РА и рентгеновия стадий ($p < 0,001$).

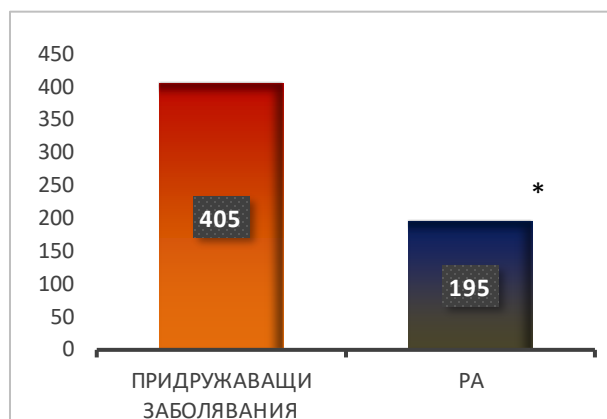
Общо 66,3% от измененията в рентгеновия стадий на РА при изследваните болни се дължат на давността на РА и времето от поставяне на диагнозата до започване на лечение с биологични средства ($p < 0,001$).

Придружаващи заболявания:

При 29,7% от болните от РА няма придружаващи заболявания ($p < 0,001$). При останалите 70,3% от болните се установява придружаващо заболяване, което би могло да има отношение към прогнозата на болните (фиг.4).



Фиг.4. Относителен дял на болните от РА с и без придружаващи заболявания. (**- $p < 0,001$)

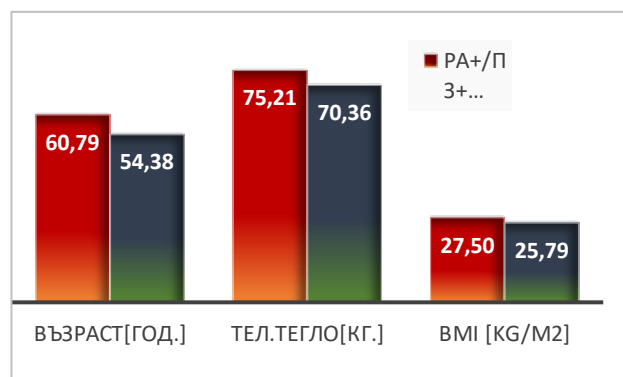


Фиг.5. Придружаващи заболявания при болни от РА. Броят на коморбидните заболявания е над два пъти по-голяма от броя на болните. ** - $p < 0,001$

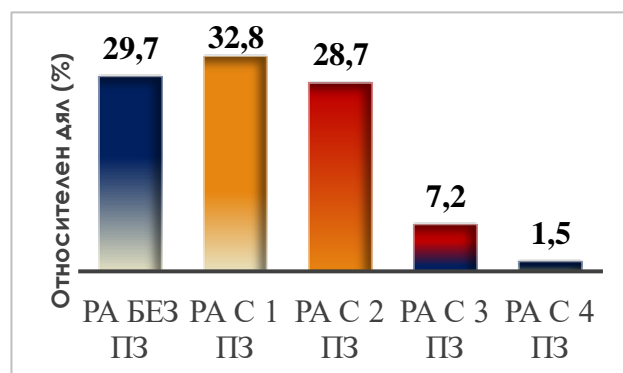
Установеният брой на придружаващи заболявания е повече от два пъти по-голям от броя на болните. Установяват се общо 405

придружаващи заболявания при 195 болни ($p < 0,001$) (Фиг. 5).

Болните с придружаващи заболявания (ПЗ) са на по-голяма средна възраст - 60,79 год., ($p < 0,001$), с по-високо телесно тегло - 75,21 кг. ($p < 0,001$) и са с по-висок ВМІ (27.50 vs 25.79) ($p = 0.039$) (фиг.6).



Фиг. 6. Възраст, тел. тегло и ВМІ при болните от РА според наличието на придружаващи заболявания. Легенда: ПЗ – придружаващи заболявания.



Фиг.7. Относителен дял (%) на болни от РА без придружаващи заболявания, с едно или повече ПЗ. Преобладават болните с едно или две ПЗ (60,54%) ($p < 0,001$)

Най-голям относителен дял представляват болните с едно ПЗ (32,8 %).

Болните с три и повече ПЗ представляват относително малък дял от всички болни от РА, провеждащи лечение с биологични средства (8,7%) ($p < 0,001$) (фиг. 7).

При 81 % от болните с ПЗ дебютът на РА е след 40 год. възраст ($p=0,015$).

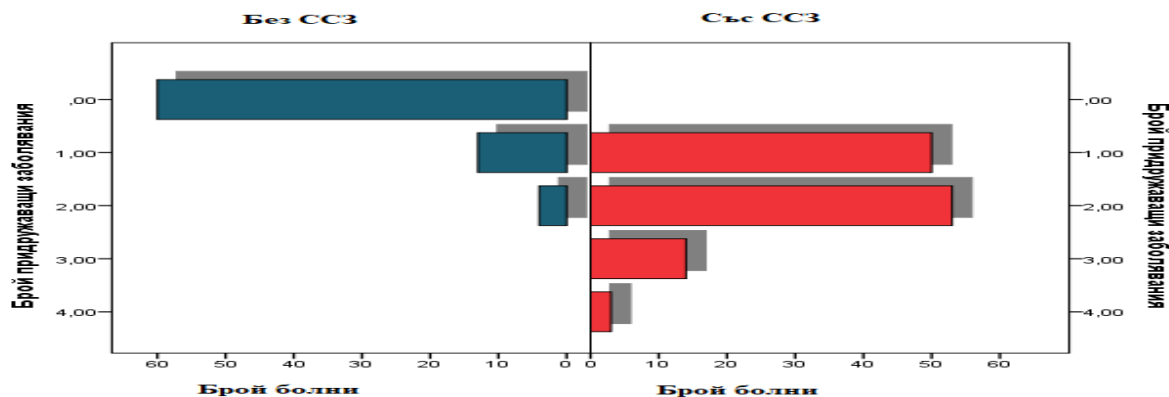
Болните с и без ПЗ не се различават според пола, давността на РА, рентгеновия стадий и функционалния клас двигателна недостатъчност на РА ($p>0,05$).

Таблица 3. Придружаващи заболявания при болни от РА

		[n]	[%]	p value
Без ПЗ		58	29,74	<0,001
Болни от РА със ССЗ		120	61,54	0,002
	ХБ да	115	58,97	0,019
	ИБС да	24	12,31	<0,001
	МСБ да	20	10,26	<0,001
	СН да	12	6,15	<0,001
Болни с белодробни заболявания		15	7,69	<0,001
	ХОББ да	8	4,10	<0,001
Болни със стомашно-чревни заболявания и чернодробни заболявания		36	18,46	<0,001
	Чернодробни заболявания да	23	11,79	<0,001
Болни с ендокринни заболявания		42	21,54	<0,001
	Захарен диабет да	29	14,87	<0,001
Болни с бъбречни заболявания		18	9,23	<0,001
	Хроничен пиелонефрит да	10	5,13	<0,001
Общо болни с придружаващи заболявания		137	70,26	<0,001

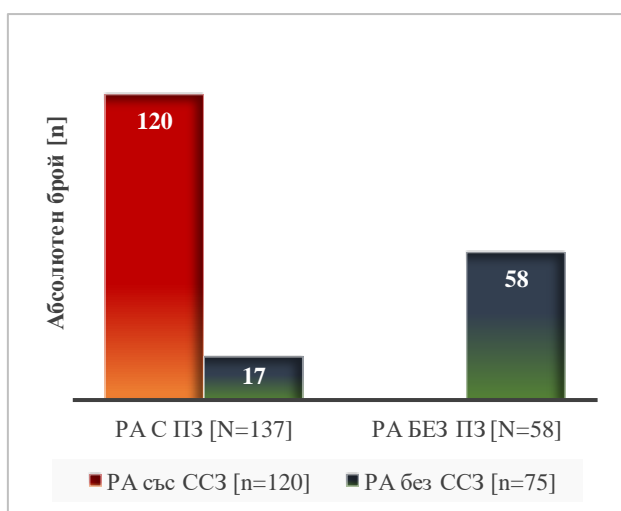
С най – голям относителен дял от всички придружаващи заболявания са ССЗ (61,5%), следвани от ендокринни заболявания (21.5 %). Стомашно- чревни заболявания и заболявания на черния дроб, предимно варианти на язвената болест се установяват при 36 болни, което представлява сигнификантно малък дял от общите ПЗ ($p<0,001$) (табл.4).

При болните от РА със ССЗ обикновено има и още едно ПЗ (фиг.8).



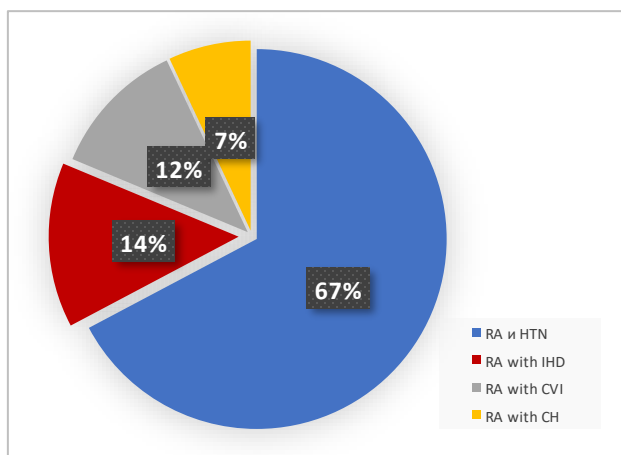
Фиг.8. Групиране на придружаващите заболявания.

Сърдечно-съдови придружаващи заболявания



Фиг.8. Групиране на ССЗ и други ПЗ при болни от РА.

От всички 137 болни от РА с налични придружаващи заболявания само при $n=17$ (12,4 %) има придружаващо заболяване, различно от СС произход или не е съпроводено със ССЗ ($p<0,001$).

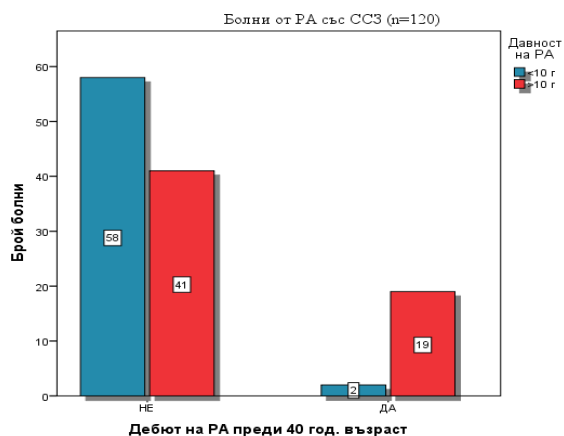


Фиг.9. Разпределение на сърдечно – съдови заболявания и неусложнена ХБ, при болни от РА.

От всички ССЗ ($n=171$), най-голям относителен представляват болните с ХБ-67% ($p<0,001$), следва ИБС (14%), МСБ (12%) и с най – малък относителен дял е сърдечната недостатъчност (7%). Не се установяват съществени различия в пола, телесното тегло,

ВМІ и давността на РА и при болни със и без ССЗ ($p>0,05$) (фиг.9.).

Болните от РА и ССЗ имат една и съща давност на РА в сравнение с останалите (12.1 vs 11.1 год., $p>0,05$), но средната възраст на дебюта на РА е значително по – голяма при тях (49.7 vs 42.4 год., $p<0,001$). При 66% от болните с придружаващи ССЗ, РА е дебютирал след 40 год. възраст ($p=0,009$).

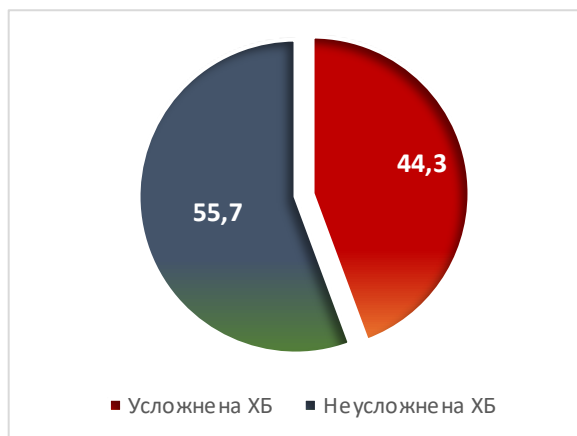


Фиг. 10 Зависимост между дебют на РА преди 40 год. възраст и наличие на ССЗ.

От всички болни с РА и ССЗ (n=120) при значително малък относителен дял – n=21 (17,5%) РА е дебютирал по -рано от 40 год. възраст и е с давност по -голяма от 10 год. към момента на изследването ($p<0,001$) (фиг. 10).

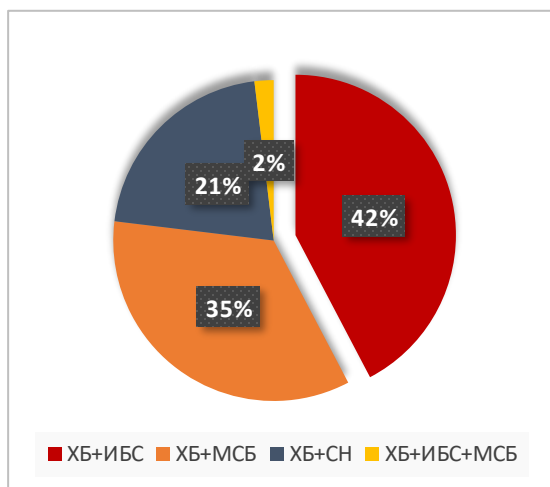
Болните от РА със ССЗ са предимно в по – нисък рентгенов стадий (58,3% са в II и III рентгенов стадий) ($p=0,040$), без значима разлика във функционалния клас на двигателната недостатъчност ($p>0,05$).

Артериална хипертония



Фиг. 11 Относителен дял на болни от РА с неусложнена ХБ.

При изследваните болни преобладава неусложнената ХБ. Относителният дял на болните с усложнена ХБ с ИБС, МСБ и СН при болни от РА на биологична терапия е значимо по – малък (44,3%) ($p<0,001$) (фиг.11).



Фиг. 12. Съчетани ССЗ.

От всички болни с усложнена ХБ (n=52) най- голям относителен дял представляват болните с ХБ и ИБС (n =22)(42.3 %), следвани от болните с ХБ и МСБ (n= 18) (34.6%). При 11 болни се установява ХБ и СН (21%). При 1 болен от РА се установява ХБ с ИБС и МСБ (1.9%) (фиг.12). Болните с РА, ХБ и ИБС или

МСБ са на по-голяма средна възраст в сравнение с останалите ($p < 0,001$), без значима разлика в тел. тегло, ВМІ, давността на РА, времето до започване на лечението с биологични медикаменти и неговата продължителност ($p > 0,05$).

Традиционни сърдечно-съдови рискови фактори:

В табл.4 са представени традиционните СС рискови фактори сред изследваните болни от РА.

Табл.4. Традиционни сърдечно – съдови рискови фактори при болни от РА (n=195)

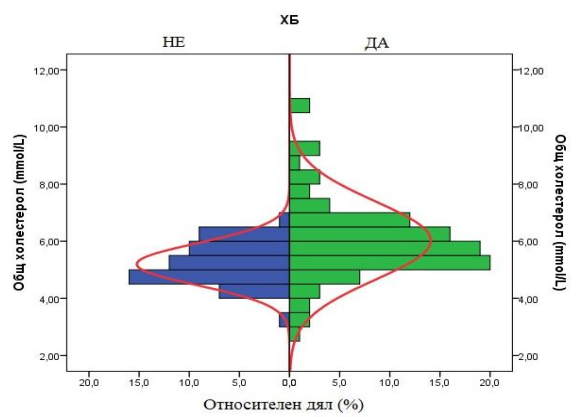
Рискови фактори за ССЗ		[n]	[%]	p value
Мъже	да	29	14,87	0,002
Възраст > 55 год.	да	132	67,69	<0,001
Пушачи	да	60	30,77	0,019
ВМІ > 25 kg/m²	да	130	66,67	<0,001
ХБ	да	115	58,97	0,019
Хиперхолестеролемия	да	113	57,95	0,039
ЗД	да	29	14,87	<0,001
Кр. захар на гладно >6 [mmol/l] при болни без захарен диабет	да	19	9,74	<0,001

Легенда: ВМІ- индекс на телесна маса; Най- широко представен рисков фактор сред изследваната група болни е *възрастта*. 67,6% от болните с РА са на възраст над 55 год. ($p < 0,001$). На второ място е *наднорменото тегло и затлъстяването* (66.7%)

($p < 0,001$) и на трето място ХБ (58,9%) ($p < 0,001$). Болните от РА и с хиперхолестеролемия представляват 57,9 % от всички болни от РА ($p = 0,039$).

Болните от РА с ХБ ($n = 115$) представляват 58,97 % от всички болни ($p = 0,019$), на значително по – голяма средна възраст в сравнение с болни без ХБ (61,8 год. vs 54,67 год.) ($p < 0,001$).

Между болните с РА и ХБ и тези без ХБ не се установява разлика в тел. тегло, ВМІ, времето до дебюта на РА, както и продължителността на РА ($p > 0,05$). 35 от 47 болни с ВМІ над 30 kg/m^2 имат придружаваща ХБ ($p = 0,010$).



Фиг. 13 Зависимост между ХБ и хиперхолестеролемия при болни от РА.

Между двата традиционни рискови фактора за ССЗ (ХБ и хиперхолестеролемия) се установява умерена правопрпорционална корелационна зависимост при изследваните болни от РА ($\rho = 0.376$, $p < 0,001$) (фиг.13).

От всички болни с РА, при 48 се установяват регистрирани ендокринни заболявания, като най – голям относителен дял от тях представлява ЗД (69,1 %, $p < 0,001$).

Терапевтични варианти при болни с и без ССЗ:

Не се установяват значителни разлики във вида и продължителността на провежданата биологична терапия при болни с и без ССЗ (табл. 5)

Терапевтичните модели при изследваната група болни от РА, данни от реалната клинична практика са представени в табл. 5.

Таблица 5 Терапевтични модели в изследваната група болни от РА (данни от реалната практика).

Показател		РА/СС3 (+/+)		РА/СС3 (+/-)		P
		[n=120]		[n=75]		
		[n]	%	[n]	%	
Биологични средства	anti-TNF α	60	50,00	45	58,44	NS
	не antiTNF α	60	50,00	30	38,96	
Варианти на биологична терапия:	Adalimumab	40	33,33	34	44,16	NS
	Certolizimab pegol	1	0,83	0	0,00	
	Etanercept	9	7,50	4	5,19	
	Golimumab	3	2,50	1	1,30	
	Infliximab	7	5,83	6	7,79	
	Tocilizumab	57	47,50	28	36,36	
	Rituximab	3	2,50	2	2,60	
Време до началото на биологичната терапия [год] mean \pm SD (range)		8,31 \pm 8,15 (0 – 34,5)		8,15 \pm 9,46 (0–41,0)		NS
Продължителност на биологичната терапия [год] mean \pm SD (range)		4,75 \pm 2,04 (2 – 14,0)		4,60 \pm 2,15 (1,5 – 13,0)		NS
Монотерапия с биологични средства	да	29	24,17	28	36,36	0,027
	не	91	75,83	47	61,04	
Комбинирана болестопроменяща терапия:	Метотре-кват [мг./сед.] mean \pm SD (range)	12,65 \pm 3,96 (7,5-25)		11,18 \pm 3,36(2,5-20)		0,031
	да (n=121)	66	55,00	55	71,43	0,028
	Лефлуно-мид [мг./дн.] mean \pm SD (range)	20,00 \pm 0,00 (20-20)		20,00 \pm 0,00 (20-20)		NS
	да (n=8)	6	5,00	2	2,60	NS
	Общо синтетични БДБПС(n = 129)	72	60,00	57	74,03	0,044
Биологични средства + симптоматични средства	НСПВС (n = 85)	57	47,50	28	36,36	NS
	Кортико-стероиди (mg/дн) mean \pm SD (range)	5,48 \pm 2,34 (2-12)		5,51 \pm 2,39 (2-8)		NS
	да (n = 110)	77	64,17	33	42,86	0,003
	Кортикостероиди + НСПВС(n = 60)	45	37,50	15	19,48	0,007
Биологични + синтетични + комбинация от симптоматични средства (n = 35)		25	20,83	10	12,99	NS

Средната продължителност на лечение с биологични средства при болни от РА и СС3 е 4,75 год. срещу 4,60 год. за болни от РА без СС3 ($p > 0,05$).

Средното време от поставяне на диагнозата РА до старта на биологичната терапия не се различава съществено при болни със и без ССЗ (8,31 vs 8.15 год., $p > 0,05$). При всички болни от РА началото на лечение с биологични препарати закъснява значително (средно 8,28 год. $\pm 8,62$ год., (0,5-41 год.)). Този резултат определя цялата група болни, като болни с „установен“, с дълга давност РА и късно начало на биологична терапия..

50% от болните с придружаващи ССЗ и 45 % от тези без такива провеждат лечение с не anti-TNF α инхибитори (anti-IL6 и anti-CD20 блокери) ($p > 0,05$).

Относителният дял на болните от РА със ССЗ, които провеждат монотерапия с биологични средства е значително по – малък, в сравнение с болните без ССЗ (24,2% vs 36,4%) ($p = 0,027$).

Комбинирана „базисна“ терапия - биологични средства с Метотрексат

55 % от болните от РА и ССЗ провеждат комбинирана „базисна“ терапия - биологични средства с Метотрексат, което е значимо по – малък дял в сравнение с болни от РА без ССЗ, (71,43%) ($p = 0,028$). Болните от РА със ССЗ приемат по – висока средна доза на Methotrexate в сравнение с болните без ССЗ (MD=1,46, 95%CI -2.8,0.13) ($p = 0,031$).

При изследване на болните в съпоставка със СС рисков профил се установява значително по – благоприятен профил при болни приемащи МТХ спрямо тези на монотерапия с биологични медикаменти (табл.6)

Таблица 6. Комбинираната терапия (биологични медикаменти и МТХ) и СС рисков профил при болни от РА

Заболяване	СС рисков профил при комбинирано лечение с Метотрексат(OR, 95%CI)		
	Общ	TNF α инхибитори	Не TNF α инхибитори
Хипертонична болест	0,51(0,28,0,94)	0,38(0,16,0,84)	0,74(0,29,1,86)
Исхемична болест на сърцето	0,32(0,13,0,77)	0,21(0,05,0,82)	0,44(0,13-1,43)
Мозъчно съдова болест	0,58(0,22,1,46)	1,01(0,46-2,8)	0,96(0,21-4,31)
Сърдечна недостатъчност	0,59(0,18,1,91)	0,42(0,12-1,41)	0,86(0,14-5,44)

Заболяване	СС рисков профил при комбинирано лечение с Метотрексат(OR, 95%CI)		
	Общ	TNF α инхибитори	Не TNF α инхибитори
Хипертонична болест с исхемична болест на сърцето	0,31(0,12,0,76)	0,13(0,02-0,67)	0,52(0,16-1,80)
Хиперхолестеролемия	1,30(0,73,2,32)	1,41(0,64-3,01)	1,14(0,46-2,8)
Хипертонична болест с хиперхолестеролемия	1,01(0,46-2,8)	1,05(0,47-2,36)	0,92(0,39-2,18)
Захарен диабет	0,52(0,23,1,14)	0,51(0,17-1,54)	0,52(0,16-1,64)

Лечение със симптоматични нестероидни противовъзпалителни средства и стероиди

55,8 % от всички болни, провеждащи лечение с биологични медикаменти, употребяват и КС ($p=0,101$).

Значително по- малък относителен дял от болните от РА без ССЗ, приемат КС в сравнение с тези със ССЗ (42,9% срещу 64,2%, $p=0,003$). Значително по – голяма част (37,5 %) от болните със ССЗ употребяват двойна симптоматична терапия (НСПВС и КС), в сравнение с 19,48 % от болните без ССЗ ($p=0,007$).

Средната доза на КС при болни със и без ССЗ не се различава съществено ($MD=0.034,95\%CI -0.94,1.01$) (табл.5).

При изследване на рисковия профил на болните за ИБС при прием на КС, се установява, че болните имат 68% по- голяма вероятност за ИБС, в сравнение с тези, които не приемат КС. *Тази вероятност достига повече от два пъти, при болни, провеждащи лечение с не TNF α инхибитори (anti-IL6, anti-CD20)* (табл.7).

Таблица 7 Сърдечно-съдов рисков профил при болни от РА, които приемат кортикостероиди.

Заболяване	СС рисков профил при болни приемащи кортикостероиди (OR, 95%CI)		
	Общ	TNF α инхибитори	Не TNF α инхибитори
Хипертонична болест	2,51(1,41-4,50)	2,22(1,02-4,82)	2,63(1,06-6,49)

Заболяване	СС рисков профил при болни приемащи кортикостероиди (OR, 95%CI)		
	Общ	TNF α инхибитори	Не TNF α инхибитори
Исхемична болест на сърцето	1,68(0,68-4,13)	1,25(0,35-4,37)	2,12(0,54-8,36)
Мозъчно съдова болест	1,96(0,72-5,35)	1,02(0,31-3,39)	0,59(0,50-071)
Сърдечна недостатъчност	1,11(0,34-3,64)	0,42(0,12-1,41)	0,86(0,14-5,44)
Хипертонична болест с Исхемична болест на сърцето	1,80(0,70-4,64)	1,02(0,27-3,75)	3,29(0,67-16,08)
Хипертонична болест с Мозъчно-съдова болест	2,19(0,75-ов 6,42)	1,02(0,27-3,75)	0,59(0,50-0,71)
Хипертонична болест с Исхемична болест на сърцето и Мозъчно-съдова болест	1,05(0,23-4,85)	0,32(0,03-3,24)	NA
Всички СС заболявания	2,38(1,32-4,28)	2,25(1,03-4,92)	2,33(0,94-5,76)
Хипертонична болест с хиперхолестеролемия	2,66(1,48-4,80)	3,04(1,33-6,92)	2,00(0,84-4,78)
Захарен диабет	1,35(0,60-3,03)	0,87(0,29-2,61)	2,39(0,61-9,28)
Хиперхолестеролемия	2,53(1,41-4,52)	3,58(1,61-7,94)	1,41(0,57-3,44)

Легенда: OR-odds ratio, CI – интервал на доверителност, СС -сърдечно-съдови

2. Анализ на активността на РА при болни с и без ССЗ

Клинични показатели за активност на РА и АН при болни с и без ССЗ.

Анализиран са: АН (mmHg), брой болезнени и оточни стави и VAS (табл.8).

Таблица 8. Динамика на клинични показатели, представена като средна разлика при болни с и без ССЗ

Показател	В началото на проучвания период		В края на проучвания период	
	РА/ССЗ(+/-) vs РА/ССЗ(+++)		РА/ССЗ(+/-) vs РА/ССЗ(+++)	
	MD (95%CI)	p value*	MD (95%CI)	p value*
САН [mmHg]	-3.62 (-5.8, 1.36)	0.004	-3.79 (-6.2, 1.37)	0..002
ДАН [mmHg]	-1,87 (-3,28, 0.46)	0,010	-2.03 (-3.5, 0.54)	0.008

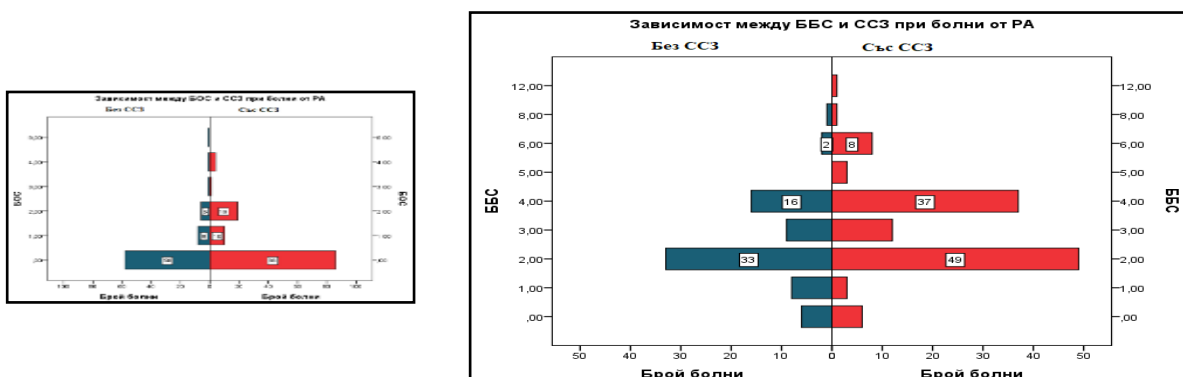
ББС	-0,58 (-1,31, 0.14)		NS	-0.6 (-1.06, 0.13)		0,012
БОС	-0,0007 (-0,59, 0.59)		NS	-0.09 (-0.4, 0.22)		NS
VAS (0-100 mm)	-6,8 (-9,59, 4,04)		<0,001	-6.05 (-8.2, 3.82)		<0,001
VAS<30mm (n)(%)*‡	41(54.7)	52(43,4)	<0,001	60(80)	57(47,5)	<0,001

Легенда: САН- систолно артериално налягане, ДАН- диастолно артериално налягане, ББС- брой болезнени стави, БОС-брой оточни стави, VAS- визуална аналогова скала; РА- ревматоиден артрит, ССЗ= сърдечно-съдово заболяване,*- Independent Samples Test; MD-разлика на средните, CI – интервал на доверителност, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$; ‡- χ^2 ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$

Болните от РА със ССЗ са с по-високи стойности на САН и ДАН в началото и края на изследвания период. Стойности на $\text{САН} \geq 140 \text{ mmHg}$ се установяват в 15,8 % от болните със ССЗ и 1,3% от болните без ССЗ ($p=0,001$). $\text{ДАН} \geq 90 \text{ mmHg}$ се установяват в 11,7 % от болните със ССЗ в сравнение с 1,3% от болните без ССЗ ($p=0,007$) (табл.8).

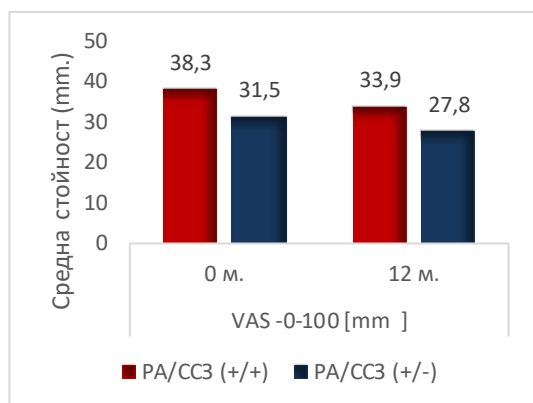
Болни от РА със ССЗ имат значително по – голям брой болезнени стави в края на изследването ($\text{MD}=-0.6$, $95\% \text{ CI } (-1.06,-0.13)$) ($p=0,012$).

Броят на оточните стави не се различава значимо при болни от РА с и без ССЗ (фиг. 14).



Фиг. 14. Брой болезнени и оточни стави при болни от РА в края на изследването, в зависимост от присъствието на ССЗ.

Установяват се значително по – високи стойности на VAS при болни със ССЗ, както в началото на изследването ($p < 0,001$), така и в края ($p < 0,001$) (фиг.15).



Фиг.15. Изменение на средните стойности на VAS в зависимост от наличието на ССЗ.

Значително по – голям дял от болните със ССЗ (65,8%) определят силата на болката по VAS със стойност по – голяма от 30 mm в началото на изследването, в сравнение с болни без ССЗ (32.5%) ($p < 0,001$). Установява се умерена обратна корелационна зависимост между оценка според VAS (по – малка от 30 mm) и наличието на ССЗ при болните от ПА ($\rho = -0.326, p < 0,001$). Между 10,3% (в началото) и 12,5% (в края) от промяната в стойността на VAS се определя от наличието на ССЗ ($F = 23,42, p < 0,001$.)

Лабораторни показатели за активност на ПА и ССЗ

Средната стойност на лабораторните острофазови показатели за изследвания период не се променя съществено за цялата група.

Болните със ССЗ имат значително по-високи средни стойности на СУЕ и CRP, както в началото на наблюдавания период, така и в края (табл.9.).

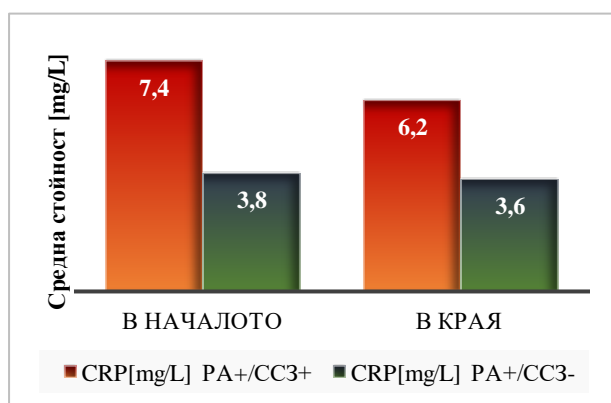
Таблица 9. Динамика на лабораторните показатели. при болни със и без ССЗ.

Показател	В началото на проучвания период		В края на проучвания период		
	PA/CC3(+/-) vs PA/CC3(+/+)		PA/CC3(+/-) vs PA/CC3(+/+)		
	MD (95%CI)	p value*	MD (95%CI)	p value*	
CRP [mg/L]	-3,50(-5,33,1,67)		<0.001	-2,54(-4,81,0,27)	
CRP <1[mg/L] (n)(%)‡	15(19,4)	13(10,8)	NS	31(41,3)	18(15,0)
CRP >3 [mg/L] (n)(%)‡	43(57.3)	90(75.0)	0.005	23(30.7)	84(70.0)

Показател	В началото на проучвания период		В края на проучвания период				
	РА/СС3(+/-) vs РА/СС3(+/+)		РА/СС3(+/-) vs РА/СС3(+/+)				
	MD (95%CI)	p value*	MD (95%CI)	p value*			
СУЕ [mm/h]	-4,7, (-9,52,0,12)		0,011		--6,39, (-11,07,1,71)	0,002	
СУЕ > 20 [mm/h] (n)(%)‡	29(38.7)	72(60.0)	0,002	24(32.0)	60(50.0)	0,004	
Хемоглобин (g/L)	-1.99, (-5.94,1.97)		NS		-1.99, (-5..88,1.89))		NS
АЛАТ (U/L)	-2.38, (-6.09,1.31)		NS		-0.21, (-10.68,-0.35)		NS
Креатинин (mmol/L)	-1.35, (-6.56,3.85)		NS		-5.51, (-6.09,1.31)		0.021

Легенда: СС3- сърдечно-съдови заболявания, CRP- С реактивен протеин, СУЕ- скорост на утаяване на еритроцитите, АЛАТ- Аланин аминотрансфераза,*- Independent Samples Test; MD- разлика на средните, CI – интервал на доверителност, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$; ‡- χ^2 -ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$

Средната стойност на CRP при болни със СС3, както в началото, така и в края на изследвания период е значимо по – висока, в сравнение с болни без СС3 ($p=0,028$) (фиг.16.).



Фиг.16 Динамика на средната стойност на CRP по време на лечение с биологични средства, при болни със и без СС3.

Подобна закономерност се установява и при анализ на средните стойности на СУЕ. Болните от РА и СС3 имат значително по – високи стойности на СУЕ, както в началото на изследването ($p=0.056$), така и в края на изследвания период ($p=0.008$) (табл.9).

Не се установяват значими различия в средните стойности на Hb и АЛАТ при болни с и без СС3. Средната стойност на креатинин в края на изследването е значително по – висока при болни със СС3 ($p=0,021$).

Анализ на комбинираните показатели за оценка на активността на РА.

Анализ на комбинираните показатели за оценка на активността на РА при всички болни.

Активността на РА, изразена чрез DAS 28 (СУЕ и/или CRP) се променя значително в хода на лечение с биологични средства. Средната стойност на двата варианта на DAS 28 намалява статистически значимо. Увеличава се делът на болните в ремисия и ниска болестна активност, намалява този на болните с умерена и висока активност (табл.10).

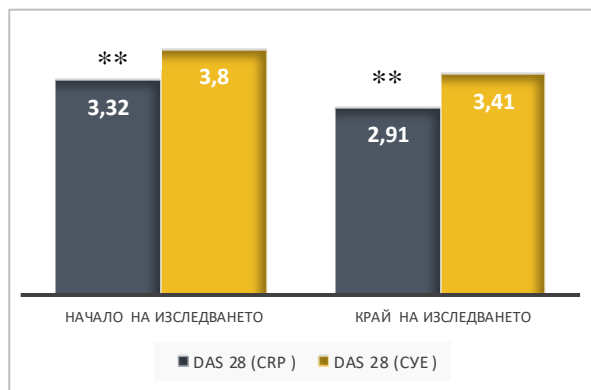
Таблица 10 Динамика на активността на РА за 12 месечен период на лечение при всички изследвани болни.

Показатели		Начало на изследването			Край на изследването			p value
		[n]	[%]	p value ‡	[n]	[%]	p value ‡	
DAS 28 (СУЕ)	MD (95%CI)		0.37(0.27,47)					<0,001
	Ремисия	Да	12	6,09	p<0,001	23	11,79	p<0,001
	Ниска активност	Да	30	15,23		53	27,18	
	Умерена активност	Да	142	72,08		116	59,49	
	Висока активност	Да	13	6,60		3	1,54	
DAS 28 (CRP)	MD (95%CI)		0.41(0.32,0.49)					<0.001
	Ремисия	Да	23	11,68	< 0,001	62	31,79	< 0,001
	Ниска активност	Да	66	33,50		72	36,92	
	Умерена активност	Да	105	53,30		59	30,26	
	Висока активност	Да	3	1,52		2	1,03	

Легенда: DAS – disease activity score, CRP- C reactive protein, СУЕ- скорост на утаяване на еритроцитите

* Paired Sample T-Test, MD-разлика на средните, CI – интервал на доверителност, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$; †- χ^2 ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$

Между средните стойности на DAS28 (CUE) и DAS28 (CRP) се установява съществена разлика, както в началото, така и в края на изследвания период ($p < 0,001$)(фиг.17).



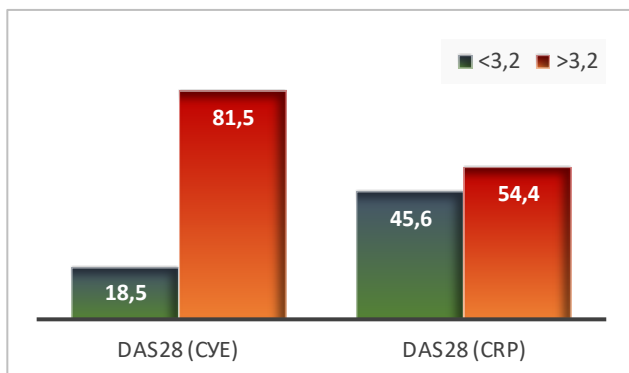
Фиг. 17. Средни стойности на DAS28 (CUE) и DAS28 (CRP) в началото и края на изследвания период.

**Paired Sample T-Test е използван за определяне дали средната разлика между двата варианта на DAS28 е статистически значима разлика. Ниво на значимост за отхвърляне на

нулевата хипотеза- $p < 0,05$.

Средните стойности на DAS28 (CRP) са значително по – ниски в сравнение със средните стойности на DAS28 (CUE). Разликата между средните стойности на двата варианта на DAS28 е статистически значима разлика, както в началото на изследването (MD= 0.48,95%CI 0.40,0.55) ($p < 0,001$), така и в края (MD= 0.51,95%CI 0.44,0.57) ($p < 0,001$) (фиг.17).

В началото на периода на изследване, според DAS28 (CRP) целта на лечението с биологични средства е постигната при 45.6 % от болните, докато според DAS28 (CUE) тя е постигната само при 18.4% от болните ($p < 0.001$) (табл. 10; фиг.18). Същата тенденция се установява и в края на изследването. Болните в ремисия или ниска болестна активност според DAS28 (CRP) са 66 % от всички болни, докато според DAS28 (CUE) само 39% от тях са постигнали тази цел на лечението ($p < 0.001$) (табл.10)



Фиг.18. Относителен дял на оценките на DAS28 (CRP) и DAS28 (CYE). Легенда: <3.2-ниска активност и ремисия, >3.2 умерена и висока активност в началото на изследването.

Анализ на комбинираните показатели за оценка на активността на РА в зависимост от придружаващи ССЗ.

При изследване на активността на РА в зависимост от наличието на ССЗ се установява, че средните стойности на двата варианта на DAS28 са значително по – високи при болни със ССЗ, по време на целия период на анализ. Те намаляват статистически значимо за периода на изследване, но остават по – високи в сравнение с тези, при болни без ССЗ заболявания. Относителния дял на болните в ремисия и ниска болестна активност е значимо по – малък при болни със ССЗ (табл. 11.)

Табл. 11. Оценка на активността на РА, в хода на лечение с биологични средства, при болни с и без ССЗ.

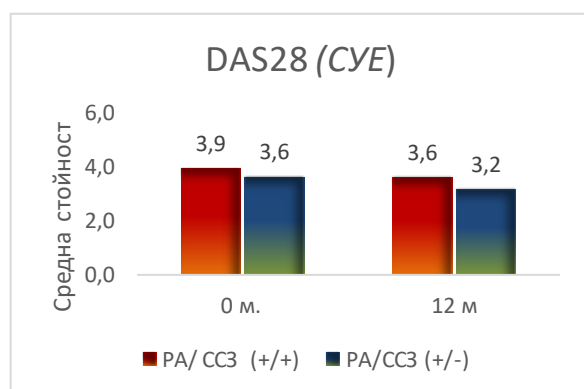
Показатели за активност		РА/ССЗ (+/+) n=120				- p -	РА/ССЗ (+/-) n=75				- p -	- p -	
		0 м.		12 м			0 м.		12 м				ССЗ+/- 0 м.
		-n-	[%]	-n-	[%]		-n-	[%]	-n-	[%]			
DAS 28 - CYE	Mean±SD (range)	3.92±0.81(1.76.06)		3.59 ± 0.71 (2-6)		0.001	3.61±0.76(1.7-6.06)		3.15±0.71 (2-6)		< 0.001	0.001	< 0.001
Ремисия		7	5.83	8	6.67	0.001	5	6.49	16	21.33	< 0.001	0.001	< 0.001
Ниска активност		9	7.50	27	22.50		21	27.27	26	34.67			
Умерена активност		93	77.50	83	69.17		49	63.64	32	42.67			
Висока активност		11	9.17	2	1.67		2	2.60	1	1.33			
Общо		120	100	120	100		77	100	75	100			
DAS 28 - CRP	Mean±SD (range)	3.46 ± 0.67 (2-7)		3.06 ± 0.56 (1-5)		< 0.001	3.11 ± 0.58(2-5)		2.69±0.59(1-6)		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Ремисия		8	6.67	23	19.17	< 0.001	15	19.48	39	52.00	< 0.001	0.01	< 0.001
Ниска активност		36	30.00	47	39.17		30	38.96	25	33.33			

Показатели активност		РА/СС3 (+/+) n=120				- p -	РА/СС3 (+/-) n=75				- p -	- p -
		0 м.		12 м			0 м.		12 м			
Умерена активност		73	60.83	49	40.83		32	41.56	10	13.33		
Висока активност		3	2.50	1	0.83		0	0.00	1	1.33		
Общо		120	100	120	100		77.00	100	75.0	100		

Моментна активност на РА при болни с и без СС3

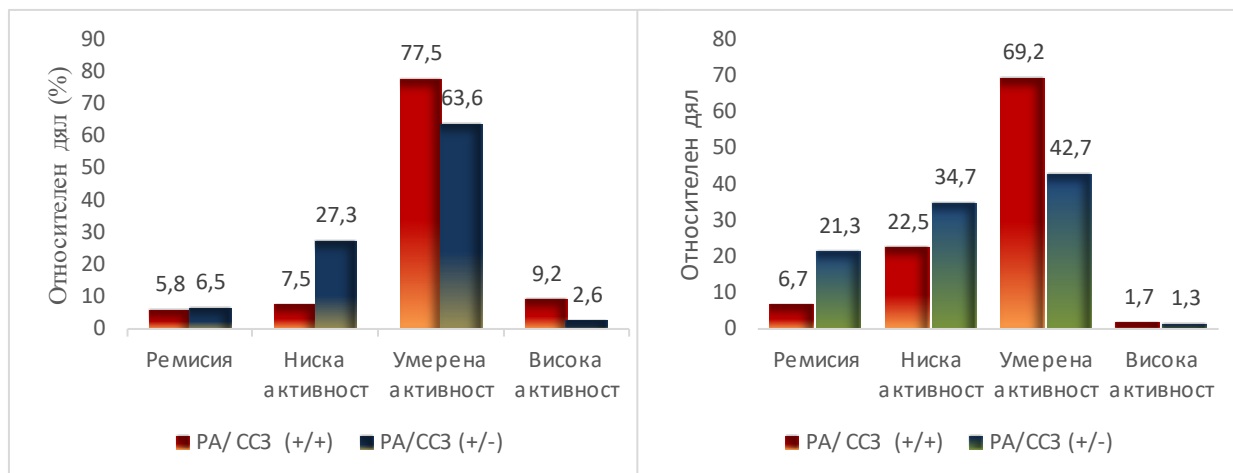
DAS 28 (СУЕ)

Активността на РА, изчислена и представена със средна стойност на DAS 28(СУЕ) при болни от РА със и без СС3 се различава съществено. Както в началото, така и в края на наблюдавания период, средната стойност на DAS 28(СУЕ) е по-висока при болни със СС3 (3.92 ± 0.81 vs 3.61 ± 0.76 в началото ($p=0.009$)) (3.59 ± 0.71 vs 3.15 ± 0.71 в края ($p=0.009$)) (фиг.19)



Фиг. 19. Изменение на средната стойност на DAS 28 (СУЕ) по време на 12 месечния период от лечението с биологични средства, при болни със и без СС3.

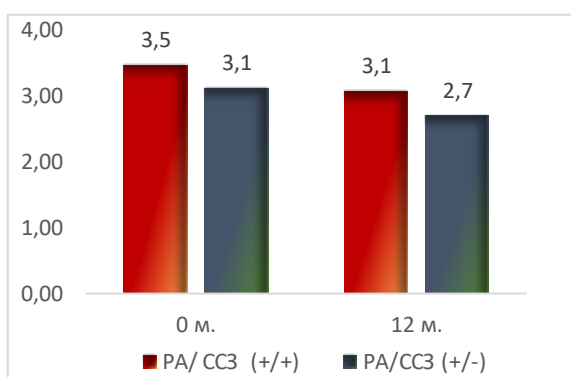
Значително по-голям дял от болните със СС3 са с умерена и висока активност на РА, в сравнение с болните без СС3, в началото и в края на изследването (86.7% vs 66.2% в началото $p=0.001$), (70.9% vs 44% в края $p=0.001$). При тях не е постигната целта на лечение. Болните със СС3 и със средна активност на РА над 3.2 представена чрез DAS 28(СУЕ) са повече от 2/3 от случаите (фиг. 20).



Фиг.20. Относителен дял на болни в ремисия, ниска, умерена и висока активност на РА оценена чрез DAS 28(CVE), при болни с и без ССЗ, в началото на изследването (ляв панел) и в края на изследването (десен панел).

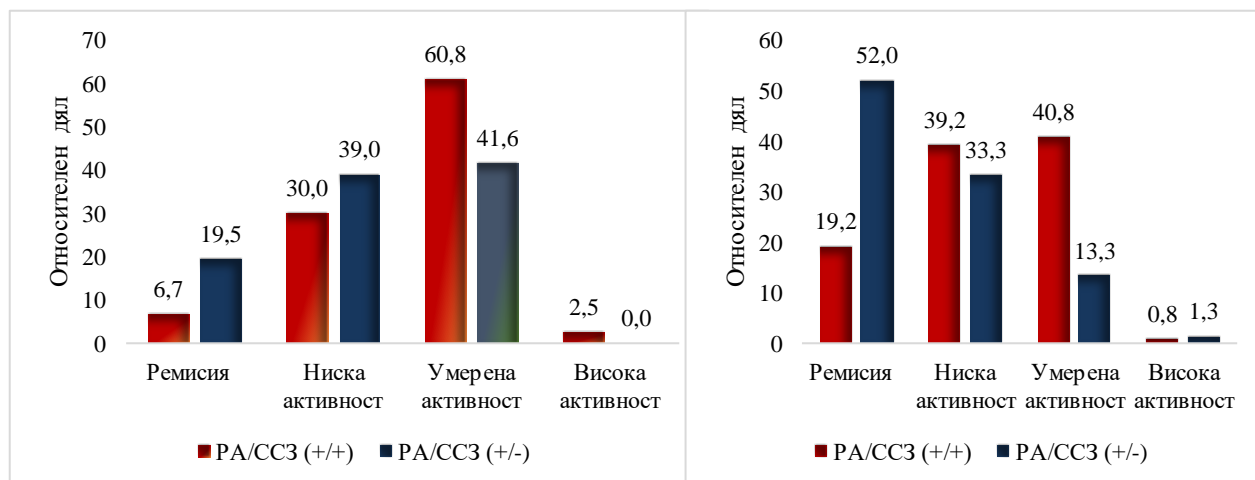
DAS 28 (CRP)

Активността на РА, изчислена и представена със средна стойност на DAS 28 (CRP) при болни от РА с и без ССЗ се различава съществено. Както в началото, така и в края на наблюдавания период, средната стойност на DAS 28 (CRP) при болни със ССЗ е по-висока в сравнение с тези без ССЗ, (3.46 ± 0.67 vs 3.11 ± 0.59 , $p=0.001$), (3.06 ± 0.55 vs 2.69 ± 0.58 , $p<0.001$) (фиг. 21).



Фиг. 21. Изменение на средната стойност на DAS 28(CRP) за 12 месечно лечение с биологични средства, при болни със и без ССЗ.

Значително по-голям относителен дял от болните със ССЗ, в началото на изследването, са с умерена и висока активност на РА (63.33%) в сравнение с болните без ССЗ (41.56%) ($p=0.001$) според DAS 28(CRP) (фиг.22). При тези болни не е постигната желаната цел на лечение .



Фиг.22. Относителен дял на болните според активността на РА в зависимост от ССЗ, в началото на изследването (DAS28- CRP), в началото на изследването (ляв панел) и в края на изследването (десен панел).

Осреднена активност на РА в рамките на изследвания период, изразена чрез DAS28(CYE) и DAS28 (CRP), при болни от РА с и без ССЗ

Фактори, които променят значително осреднените стойности на двата DAS28 варианта

В табл. 12 са представени осреднените стойности на DAS28(CYE) и DAS28 (CRP), представящи синхронно едногодишната активност на РА.

Изследвано е влиянието на фактори свързани с демографска характеристика (възраст > 55 год., пол, BMI > 30 kg/m², тютюнопушене), характеристика на РА (продължителност на РА, рентгенов стадий, функционален клас двигателна недостатъчност, осреднени стойности на острофазовите показатели, осреднени стойности на ББС, БОС и VAS), терапевтични особености (продължителност на лечението с биологични медикаменти, монотерапия с биологични средства, лечение с anti-TNF α инхибитори, съпътстваща терапия с MTX, с НСПВС и КС), както и наличие на придружаващи заболявания и в частност наличие на ССЗ, върху осреднената активност на РА.

Стойностите на двата DAS28 варианта се изменят от: тютюнопушене, стойности на CYE и CRP, VAS, лечение с НСПВС и /или КС, вид на биологичния препарат, наличие на ПЗ и в частност ССЗ (табл.12).

Таблица 12. Социодемографски, клинични, терапевтични варианти и придружаващи заболявания и осреднена активност на РА, в рамките на изследвания период.

Показатели		Осреднен DAS28 (CRP)	p value	Осреднен DAS28 (CUE)	p value
		mean±SD (range)		mean±SD (range)	
Възраст [год.]	<55 [год.]	3.04± 0.51 (2.12–4.36)	NS	3.50± 0.64 (2.29–5.39)	NS
	>55 [год.]	3.10± 0.58 (2.04–5.45)		3.61± 0.70 (1.73 –6.21)	
Пол	жени	3.07± 0.56 (2.04–5.45)	NS	3.58± 0.68(1.98–6.21)	NS
	мъже	3.13± 0.52 (2.46–4.31)		3.53± 0.69(1.73–4.96)	
BMI [kg/m ²]	<30 [kg/m ²]	3.03 ± 0.57 (2.04-5.45)	NS	3.54 ± 0.69 (1.98-6.21)	NS
	>30 [kg/m ²]	3.24 ± 0.49 (2.2-4.31)		3.69 ± 0.66 (1.73-4.84)	
Пушачи	Не	3.00 ± 0.57(2.04-5.45)	0,003	3.48 ± 0.70 (1.73-6.21)	0,002
	Да	3.26 ± 0.49(2.28-4.31)		3.80 ± 0.58 (2.39-4.96)	
Давност на РА [год.]	<10 [год.]	3.10 ±0.56 (2.07-5.45)	NS	3,57 ± 0,72(1,73-6,21)	NS
	>10 [год.]	3,06 ± 0,56 (2,04-4,57)		3,59 ± 0,63(1,98-5,39)	
Rö стадий	≤ III	3,12 ± 0,58 (2,07-5,45)	NS	3,58 ± 0,73 (1,73-6,21)	NS
	IV	3,03 ± 0,52 (2,04-4,49)		3,56 ± 0,59 (2,07-5,19)	
Функционален клас	II	3,33 ± 0,57 (2,07-5,45)	NS	3,60 ± 0,74 (1,73-6,21)	NS
	III	3,01 ± 0,54 (2,04-4,57)		3,55 ± 0,60 (2,07-5,19)	
Осреднена CUE [mm/h]	< 20 [mm/h]	2,94 ± 0,49 (2,04-4,57)	0,000	3,21 ± 0,51 (1,73-4,45)	0,000
	>20[m/h]	3,26 ± 0,59 (2,08-5,45)		4,04 ± 0,58(2,07-6,21)	
Осреднен CRP [mg/L]	< 3 [mg/L]	2,66 ± 0,34 (2,07-3,64)	0,000	3,31 ±0,55 (1,98-4,64)	0,000
	> 3 [mg/L]	3,31 ±0,52 (2,04-3,64)		3,72 ± 0,70 (1,73-6,21)	
Осреднен ББС [брой]	≤ 1	3,18 ± 0,64 (2,46-4,40)	NS	3,76 ± 0,84 (2,83-5,19)	NS
	≥2	3,08 ± 0,56 (2,04-5,45)		3,76 ± 0,84 (2,83-5,19)	
Осреднен БОС [брой]	≤ 1	3,05 ± 0,53 (2,04-4,49)	NS	3,53 ± 0,66 (1,73-5,39)	NS
	≥2	3,25 ± 0,69 (2,12-5,45)		3,81 ± 0,73 (2,31-6,21)	
Осреднен VAS [mm]	< 30 [mm]	2,96 ± 0,55(2,04-4,49)	0,036	3,51± 0,68(1,73-5,19)	NS
	≥ 30 [mm]	3,14 ± 0,56 (2,12-5,45)		3,61 ± 0,68 (2,07-6,21)	
Продължителност на лечение с bDMARDs [год.]	< 3 [год.]	3,2 ± 0,65 (2,07-5,45)	0,038	3,67 ± 0,75 (2,34-6,21)	NS
	> 3 [год.]	3,02 ± 0,5 (2,04-4,49)		3,53 ± 0,64 (1,73-5,39)	
Лечение с Methotrexate	Да	3,19 ± 0,62 (2,15-5,45)	0,02	3,69 ± 0,79 (1,98-6,21)	NS
	Не	3,00 ± 0,51 (2,04-4,49)		3,51 ± 0,60 (1,73-4,96)	
Лечение с НСПВС	Не	2,99 ± 0,52 (2,07-4,40)	0,010	3,48 ± 0,64 (1,73-5,19)	0,023
	Да	3,20 ± 0,60 (2,04-5,45)		3,69 ± 0,72 (1,98-6,21)	
Лечение с КС	Не	3,02 ± 0,53 (2,07-4,31)	NS	3,47 ± 0,65 (2,07-4,97)	NS
	Да	3,19 ± 0,58 (2,04-5,45)		3,63 ± 0,70 (1,73-6,21)	
Монотерапия с биологични средства	Не	3,14 ± 0,56 (2,04-5,45)	0,04	3,64 ± 0,70 (1,73-6,21)	0,032
	Да	2,96 ± 0,55 (2,07-4,31)		3,42 ± 0,63 (2,31-4,97)	
Anti-TNFα инхибитори	Не	3,04 ± 0,55 (2,04-4,57)	NS	3,45 ± 0,65 (1,73-4,96)	0,024
	Да	3,12 ± 0,57 (2,07-5,45)		3,67± 0,69 (2,07-6,21)	
Придружаващи заболявания	Не	3,04 ± 0,54 (2,07-5,45)	<0,001	3,45± 0,67 (1,98-6,21)	0,003
	Да	3,11 ± 0,54 (2,04-4,57)		3,67± 0,67 (1,73-5,39)	
Придружаващи ССЗ	Не	2,86 ± 0,52 (2,07-5,45)	<0,001	3,35± 0,64 (1,98-6,21)	<0,001
	Да	3,21 ± 0,54 (2,04-4,57)		3,70± 0,67 (1,73-5,39)	

Легенда: Легенда: DAS disease activity score, SD-стандартно отклонение, BMI-индекс на телесна маса, РА-ревматоиден артрит, Rö-рентгенов стадий, CUE-скорост на утаяване на еритроцитите, CRP- C – реактивен протеин, ББС-брой болезнени стави, БОС-брой оточни стави, VAS-визуална аналогова скала, bDMARDs- биологични болестопроменящи средства, НСПВС- нестероидни

противовъзпалителни средства, КС-кортикостероиди, TNF- тумор некрозис фактор, ССЗ- сърдечно-съдови заболявания. *- Independent Samples Test, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$. Редовете маркирани със сив цвят показват значителни различия.

Болните с придружаващи заболявания и в частност болните със ССЗ имат значително по – голяма стойност на двата DAS28 варианта.

Таблица 13. Социодемографски, клинични, терапевтични варианти и придружаващи заболявания и осреднена активност на РА < 3,2.

Показатели	MD (95% CI*)	DAS28 (CRP)				p value	DAS28 (CYE)				p value
		<3,2		>3,2			<3,2		>3,2		
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]		
Възраст [год.]		-0.31(-3.4,2.22)				NS	3,60,18,7,02)				0,039
Възраст >55 [год.]	да†	80	67,8	52	67,5	NS	36	62,1	97	69,8	NS
Пол	Мъже	16	55,2	13	44,8	NS	21	72,4	8	27,6	NS
Т. тегло [kg]		5.75(0.59,10.92)				0,017	2,64(-1,43,8,97)				NS
ВМІ [kg/m ²]		1.45(-0.15,3.06)				NS	0,99(-0,65,2,64)				NS
Пушачи	да	29	48,3	31	51,6	0,02	9	15,0	51	85,0	0,003
Давност на РА [год.]		0.59(-3.36,1.93)				NS	0,32(-2,50,3.15)				NS
Rö стадий	II	36	53,7	31	46,3	NS	40	33,3	26	34,7	NS
	III	34	59,7	23	40,4		30	25	28	37,3	
	IV	48	67,6	23	32,4		50	41,7	21	28	
Функ. клас	II	59	55,1	48	44,9	NS	32	29,4	77	70,6	NS
	III	59	67	29	33		29	29,5	62	70,5	
Осреднена CYE [mm/h]		7.79(3.38,12.19)				<0,001	14,5(10,4,18,59)				<0,001
Осреднен CRP [mg/L]		5.97 (4.09,7.84)				<0,001	2,58 (0,73,4,43)				0,006
Осреднен ББС		0.81 (0.33,1.28)				0,001	0,91 (0,43,1,39)				<0,001
Осреднен БОС		0.13 (-0.19,0.46)				NS	0,16 (-0,16,0,50)				NS
Осреднена VAS [mm]		2.60 (0.29,4.92)				0,027	2.20 (-0.27,4,68)				NS
Продължителнос т bDMARDs [год.]		-0.32 (-0.93,0.27)				NS	0,26(-0,37,0,91)				NS
Methotrexate	да	81	66,4	41	33,6	0,03	39	32	83	68,0	NS
НСПВС	да	57	47,5	28	37,3	NS	57	47,5	28	37,3	NS
КС	да	63	57,8	46	42,2	NS	27	24,5	83	75,5	NS

Показатели	MD (95% CI*)	DAS28 (CRP)				p value	DAS28 (CYE)				p value
		<3,2		>3,2			<3,2		>3,2		
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]		
Монотерапия с bDMARDs	да	24	40,7	35	59,3	0,024	62	59,0	43	41,0	NS
Anti-TNF α инхибитори	да	62	59,0	43	41,0	NS	28	29,4	79	73,8	NS
ПЗ	не	48	80,0	12	20	<0,001	27	45,0	33	55,0	0,002
ССЗ	не	58	77,3	17	22,7	<0,001	34	44,2	43	55,8	<0,001

Легенда: *- Independent Samples Test; MD-разлика на средните, CI – интервал на доверителност, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$; †- χ^2 ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$. *Редовете маркирани със сив цвят показват значителни различия.*

Болните с по – ниска от 3,2 стойност на DAS28 (CRP) се характеризират с *по ниско телесно тегло*, по – малък относителен дял на пушачите, по – ниска осреднена стойност на CYE и CRP, значително по-нисък брой болезнени стави, по- добра оценка според VAS, по - голям релативен дял от тях *приемат MTX*, по – малък относителен дял от тях провеждат монотерапия с биологични средства и *значително по – малък дял от тях имат ПЗ и в частност ССЗ (табл.13).*

Болните със стойност на DAS28 (CYE) < 3,2 са значително по – млади, само 15 % от тях са пушачи, имат значително по -ниска стойност на CYE през целия изследван период, по – нисък CRP, и по – малко на брой болезнени стави. Не се установява значителна разлика в стойностите на VAS и броя на оточните стави. Значително по -малък относителен дял от болните имат ПЗ и в частност ССЗ.

Възрастта е фактор, който влияе на DAS28 (CYE), но не и на DAS28 (CRP), докато телесното тегло е свързано с DAS28 (CRP), но не и с DAS28 (CYE). Приемът на MTX и монотерапия с биологични средства, оказват влияние върху DAS28 (CRP), но не и върху DAS28 (CYE). Стойностите на VAS повлияват значително оценката на DAS28 (CRP), но не и DAS28 (CYE).

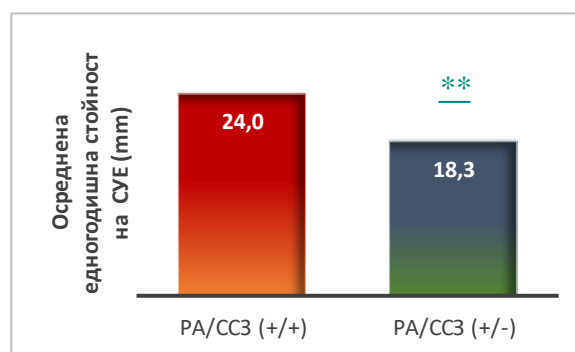
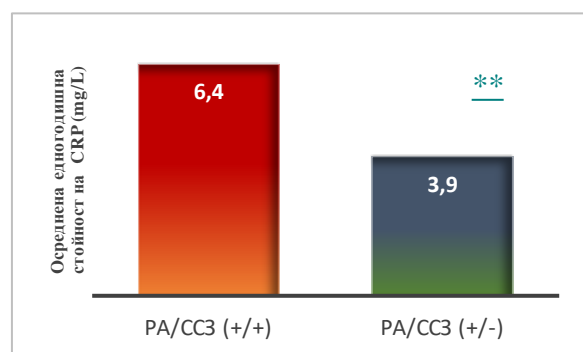
Двата варианта на DAS28 значително се влияят от наличието на ПЗ и в частност на ССЗ.

ССЗ и осреднени стойности на компонентите, включени в DAS28

Болните със ССЗ имат значително по- високи *осреднени стойности* на CRP ($p < 0,001$) и СУЕ ($p = 0,031$) (фиг.23) в сравнение с болните без ССЗ, в рамките на изследвания период. Не се установява значима разлика в осреднените стойности на субективните и обективни показатели, формиращи клиничната част от ядрото на DAS28 ($p > 0,05$) (табл.14).

Таблица 14. Осреднени клинични и лабораторни показатели, включени в ядрото на DAS28

Показатели	РА /ССЗ (+)[n=120]	РА /ССЗ (-)[n=75]	
	mean±SD(range)	mean±SD(range)	p value*
CRP[mg/L]	6,41 ± 5,78 (0,12-39,86)	3,86 ± 6,27 (0,14-51,04)	<0,001
СУЕ[mm/h]	23,95 ± 15,02 (2,67-96)	19,31 ± 14,02 (3,67-78,33)	0,031
ББС	3,39 ± 1,62 (0,33-10,00)	3,26 ± 1,61 (0,67-8,67)	NS
БОС	0,53 ± 1,01 (0,00-4,00)	0,50 ± 1,17 (0,00-8,00)	NS
VAS[0-100mm]	34,01 ± 8,20 (20-56,67)	33,09 ± 7,93 (18,33-53,33)	NS



*Фиг. 23. Осреднена стойност на CRP (mg/L) и СУЕ (mm) за едногодишен период при болни от РА с и без ССЗ. Легенда: ** - $p < 0,001$. В левия панел – CRP, в десния панел – СУЕ.*

В таблици са представени осреднените стойности на двата варианта на DAS28 при болни с и без ССЗ (табл.14) и при различни ССЗ, в сравнение с болни без ССЗ (табл.15).

Осреднената активност на РА за едногодишния изследван период, при болни със ССЗ е значително по – висока в сравнение с болни без ССЗ, изразена с двата варианта на DAS28 ($p<0,05$). и значително над целевата стойност от 3,2 изразена чрез DAS28 (СУЕ) ($p<0,001$) (табл. 14, фиг.24).

Таблица 14. Осреднена активност на РА, за една година, представена с двата DAS28 варианта

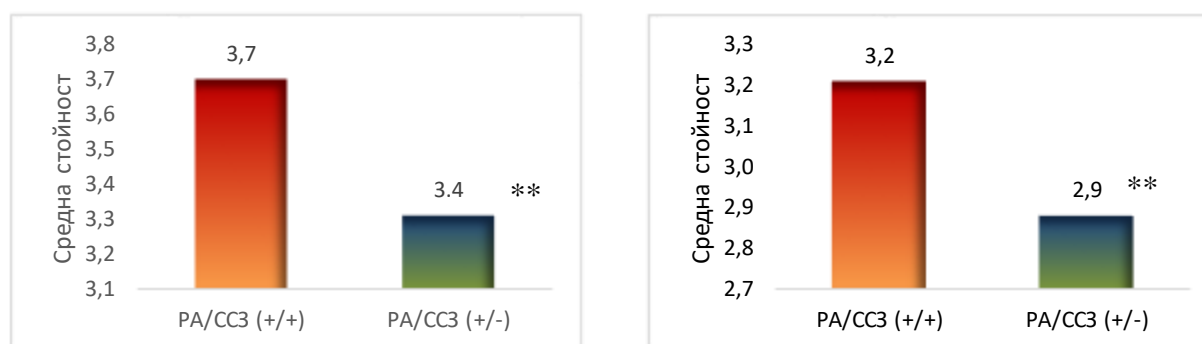
Показатели	РА/ССЗ (+/+)				РА/ССЗ (+/-)				p value *,-
		[n]	[%]	P value	[n]	[%]	P value‡		
Осреднена активност на РА									
(DAS 28 СУЕ)	Mean±SD (range)*	3,70±0,66(1,73-5,39)			3,39±0,66(1,98-6,21)			<0,001	
Ремисия		9	7,50	0,001*	6	8,00	<0,001	0,001	
Ниска активност		15	12,50		28	37,33			
Умерена активност		94	78,33		40	53,33			
Висока активност		2	1,67		1	1,33			
(DAS 28 CRP)	Mean±SD (range)*	3,21±0,53(2,04-4,57)			2,88±0,53(2,07-5,45)			0,002	
Ремисия		16	13,33	<0,001	28	37,33	<0,001	<0,001	
Ниска активност		44	36,67		30	40,00			
Умерена активност		60	50,00		16	21,33			
Висока активност		0	0,00		1	1,33			

Легенда: РА- ревматоиден артрит, ССЗ-сърдечно-съдово заболяване, DAS- disease activity score28, CRP-С реактивен протеин, СУЕ-скорост на утаяване на еритроцитите,*- Independent Samples Test; SD- стандартна девиация, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$; ‡- χ^2 ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза $p < 0,05$

Таблица 15. Осреднена активност на DAS28 за дванадесет месечен период на изследване, при ССЗ.

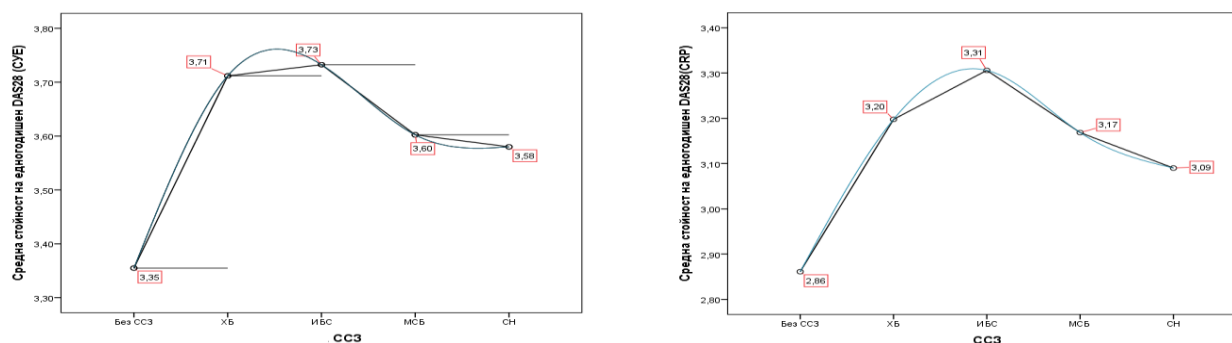
ССЗ	Осреднен DAS28 (12 месеца)			
	DAS28(СУЕ) mean ± SD (min, max)	p value**	DAS28(CRP) mean ± SD (min, max)	p value**
РА без ССЗ	3.35±0.63(1.98-6.21)		2.86±0.52(2.07-5.45)	
РА с ХБ	3.71±0.67(2,04-5,39)	<0,001‡	3.19±0.57(2,04-4,57)	<0,001‡
РА с ИБС	3.73±0.61(1.73-4.8)	0,001‡	3.30±0.41(2.47-4.49)	<0,001‡
РА с МСБ	3.60±0.77(2.39-4.88)	0.19‡	3.16±0.53(2.14-4.03)	0,027‡
РА със СН	3.38	0.5	3.09	0.63

Легенда: DAS28- disease activity score, CRP- Среактивен протеин, СУЕ-скорост на утаяване на еритроцитите, ССЗ-сърдечно-съдови заболявания, ХБ- хипертонична болест, ИБС- исхемична болест на сърцето, МСБ- мозъчно-съдова болест, СН сърдечна недостатъчност, ** ANOVA, Kruskal Wallis Test, ‡-Mann-Whitney U-между стойностите на DAS28 при болни без ССЗ и със ССЗ, ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза- $p < 0,05$. Стойността на DAS28 при болни без ССЗ е приета за референтна за нуждите на изследването.



Фиг. 24 Осреднена активност на РА (за 12 месеца), при болни с и без ССЗ изразена чрез DAS28(CYE)(в ляво)и DAS28 (CRP)(в дясно). ** $p < 0,05$

Болните от РА с ХБ, ИБС и МСБ са с по – висока осреднена активност в рамките на изследвания период, изразена с двата DAS28 варианта (табл.15, фиг. 25) ($p < 0,05$)



Фиг. 25 Стойности на DAS28 при болни със различни ССЗ. Легенда: Ляв панел -DAS28 (CYE), десен панел - DAS28 (CRP).

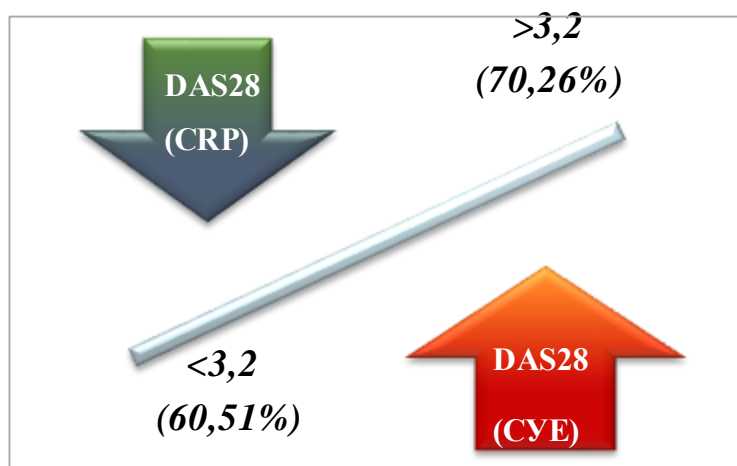
3. Анализ на зависимостта и степента на припокриване между двата варианта на DAS28.

Съществува значително несъответствие между оценките на DAS28 (CRP) и DAS28 (ESR), класифициращи болите в ремисия, ниска, умерена и висока активност.

Оценявани с DAS28 (CRP), по-висок относителен дял от болните се представят в ниска активност (DAS28 (CRP) <3.2 - 60.51%. Оценявани с DAS28(CYE) болните се представят в умерена и висока активност (>3.2-70.26%) (p<0.001) (табл. 16) (фиг.26)

Таблица 16. Активност на РА, представена синхронно с двата DAS28 варианта

Показатели		Осреднена активност представена чрез DAS28(CYE)		
		Умерена и висока активност (n)	Ниска активност и ремисия(n)	Общо(n)
Средна активност представена чрез DAS28(CRP)	Умерена и висока активност(n)	74	3	77
	Ниска активност и ремисия(n)	63	55	118
	Общо(n)	137	58	195



Фиг. 26. Осреднена едногодишна активност на РА чрез два варианта на DAS28. DAS28 (CRP) в ляво и DAS28 (CYE) в дясно.)

Установени са значителни разлики между оценките, изразени от двата DAS28 варианта (p <0,001) (Таблица 16). Според DAS28 (ESR), само 15 пациенти (7.69%) са в ремисия, докато според DAS28 (CRP), пациентите в ремисия са 44 (22.56%) (p <0.001), през

целия период на изследване. Подобно несъответствие в определянето на едногодишната активност на РА е открито и при ниски, умерени и високи нива на активност ($p < 0,001$).

При сравняване на моментната активност на РА, в началото и на 12 месец, също се установява подобно несъответствие на оценките между двата варианта на DAS28. Тази ниска степен на припокриване между двете оценки не се влияе от вида на биологичния медикамент (табл. 17).

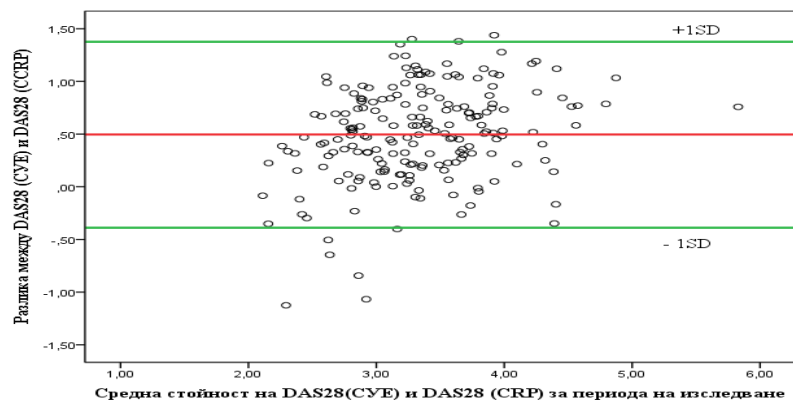
Таблица 17 Пропорция на несъответствие, корелация и ниво на припокриване между двата DAS28 варианта.

Всички болни	Относителен дял <3,2 [n (%)]		PD n (%)	Spearman Correlation *	K Coefficient ▼	p value ‡
N=195	DAS28 (CYE)	DAS28 (CRP)	DAS28(CYE) vs (CRP)			
В началото	36(18,)	89(45,)	65 (33.3)	0,361	0,296	<0,001
В края	79(40,51)	136 (69,7)	63 (32.3)	0,481	0,405	<0,001
Не anti-TNF α инхибитори (n=90) n (%)						
В началото	24 (26,6)	42(46,6)	28 (14.3)	0,393	0,358	0,001
В края	41 (45,5)	62 (68,8)	69 (35.4)	0,517	0,462	<0,001
Anti-TNF α инхибитори (n=105) n (%)						
В началото	12 (11,4)	47(44,8)	37 (18.9)	0,34	0,235	<0,001
В края	38 (36,2)	74 (70,4)	39 (20.2)	0,453	0,361	<0,001
‡ McNemar's Test, *Spearman's rank correlation (ρ coefficient), ▼Kappa statistic						

Легенда: PD- proportion of discordance, DAS28(CYE)- Disease Activity Score28 със скорост на утаяване на еритроцитите, DAS28(CRP) - Disease Activity Score28 със C-reactive protein, TNF α - Тумор некрозис фактор α , Ремисия и ниска болестна активност ≤ 3.2 ;; ρ -coefficient of correlation, κ coefficient-kappa coefficient of agreement между две измервания, , ниво на значимост $p < 0.05$.

Корелационната зависимост между осреднените стойности на двата показателя е силна правопрпорционална ($r > 0.700$, $p < 0.001$), докато корелацията между техните оценки е умерена ($\rho = 0,340 \div 0,517$, $p < 0,001$). Степента на припокриване между оценките на двата DAS28 варианта е ниска ($\kappa < 0.300$, $p < 0.001$). Установява се диспропорция в рамките на 14.3% до 35,4%, между двата варианта за оценяване (табл.17.)

Графика на Bland-Altman, сравняваща осреднената стойност на двата варианта на DAS28, за едногодишния период на изследване показва, че средната разлика между стойностите на DAS28(CYE) и DAS28(CRP) е 0,49 (95% CI 0.42-0.55) ($p < 0,001$) (фиг.27).



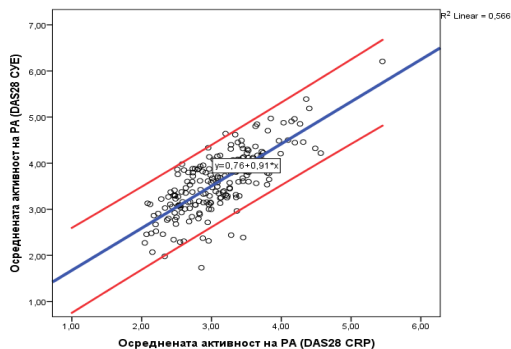
Фиг.27. Графика на Bland-Altman сравняваща осреднената стойност на двата варианта на DAS28, за едногодишния период на изследване изчислени синхронно.

4. Определяне на праговете на DAS28 (CRP), по – добре кореспондиращи с тези на DAS28 (CYE);

Комбинацията от факторите: СУЕ[mm/h] и ББС е статистически значими за DAS28 (CYE) ($F = 141,06$, $p < 0,001$). Корижираният R^2 е $= 0,590$. 59,00% от измененията в стойността DAS28 (CYE) се детерминират от промяна в тези два показателя. БОС и VAS се изключват от модела ($p > 0,05$). От тези 59,00% от стойността на DAS28 (CYE)- 54,3 % се определят от стойността на СУЕ и само 4,7 % от ББС.

Комбинацията от факторите: CRP [mg/L] и ББС е статистически значима за DAS28 (CRP) ($F = 85,57$, $p < 0,001$). Корижираният R^2 е $= 0,466$. 46.60 % от измененията в стойността на осреднената активност на РА изразена чрез DAS28 (CRP), изразяваща осреднената активност на РА в рамките на изследваната една година, се детерминират от промяна в тези два показателя. БОС и VAS се изключват от модела ($p > 0,05$).

От тези 46.60 % от стойността на DAS28 (CRP)-42.7 % се детерминират от стойността на CRP и само 3.89 % от ББС.



Фиг.28 Линейна регресия между двата варианта на DAS28 за изследване и представяне на осреднената активност на PA.

Между двата варианта на DAS28 (CYE и CRP) има статистически значима зависимост ($F= 254.183$, $p<0.001$). Коригирания R^2 е $= 0.564$. 56.6% от измененията в осреднената стойност DAS28 (CYE) се детерминират от промяна в осреднената стойност на DAS28 (CRP) в рамките на изследвания период (фиг.28).

Линеен регресионен модел, за определяне на зависимостта между двата DAS28 варианта е представен с уравнение (фиг.29).

$$\text{Осреднена активност на PA (DAS28 CYE) = } 0,759 + 0,915 * \text{DAS28 (CRP)}$$

Фиг.29. Формула изразяваща зависимостта между двата варианта на DAS28

При заместване във формулата на DAS28 (CYE) със общоприетите, валидирани стойностите на прагове за ремисия, ниска, умерена и висока активност, се получават нови, оптимизирани прагове за DAS28 (CRP).

$$\text{DAS28 (CYE) ремисия (2,6) = } 0,759 + 0,915 * X \quad X = 2,01$$

DAS28 (CRP) стойността за ремисия $= 2.01$. Получени са стойности на DAS28 (CRP) за ниска, умерена и висока степен на активност. Оптимизираните стойности на DAS28 (CRP) са представени във фиг.30

Ремисия	DAS28 (CYE) 2.6 =	Фиг. 30. Оптимизирани стойности за ремисия, ниска, умерена и висока степен на активност на PA на DAS28 (CRP).
Ниска активност	DAS28 (CRP) 2.01	
	DAS28 (CYE) 3.2 =	
	DAS28 (CRP) 2.67	
Висока активност	DAS28 (CYE) 5.1 =	
	DAS28 (CRP) 4.78	

5. Определяне на прогнозна вероятност за развитие на ССЗ

За изследване на факторите, свързани със ССЗ при болни от РА се състави логистичен регресионен модел (**МОДЕЛ 1**), включващ :

- *демографски показатели* (възраст, пол, ВМІ, тютюнопушене);
- *характеристика на РА* (давност на РА, рентгенов стадий и функционален клас);
- *лабораторни показатели* (СУЕ, CRP, хемоглобин, креатинин, ALAT U/L кръвна захар, холестерол , триглицериди);
- *Осреднена активност на РА в рамките на изследвания период* (DAS28-СУЕ и DAS28-CRP);
- *терапевтични модели* (продължителност на биологичното лечение, вид на биологичното лечение, комбинация с Метотрексат, комбинация с КС, комбинация с НСПВС).

Установява се статистически значим МОДЕЛ- 1 ($\chi^2=50,42$, $p<0,001$) с чувствителност 59,5 % и специфичност 90,9 % . В табл. 18 и фиг.31, са представени основните предиктори за ССЗ, определени от модел -1, техните OR и 95% CI.

Таблица 18 Предиктори на ССЗ при болни от РА, в изследваната група.

ПОКАЗАТЕЛ	OR	95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Осреднена активност на РА [DAS28(CRP)<3.2]	0,182	0,060	0,558
Възраст [год.]	1,064	1,014	1,116
Функ. клас	3,379	1,280	8,922
Кръвна захар [mmol/L]	2,057	1,110	3,812
Общ холестерол [mmol/L]	2,091	1,226	3,568



Фиг.31 Фактори свързани с рисковия профил на болните от РА с оглед ССЗ.

Основни традиционни рискови фактори, определящи вероятността за ССЗ при болни от РА са възраст, кръвна захар, общ холестерол. От тях, с най – голям коефициент пред стойността е общия холестерол, следван от кръвната захар и с най – малка стойност – възрастта.

От факторите свързани с основното заболяване (РА), като детерминант се определя DAS28(CRP) и функционалния клас двигателна недостъчност.

DAS28(CVE) не се определя като значим предиктор за определяне на прогнозна вероятност от ССЗ в изследваната група болни ($p > 0,05$).

ВЕРОЯТНОСТ ЗА ССЗ ПРИ БОЛНИ ОТ РА

$$= -12,506 - 1,703 * \text{DAS28(CRP)} < 3.2 + 0,062 * \text{ВЪЗРАСТ [ГОД.]} + 1,218 * \text{ФУНК. КЛАС} + 0,721 * \text{КРЪВНА ЗАХАР [ММОЛ/Л]} + 0,738 * \text{ОБЩ ХОЛЕСТЕРОЛ [ММОЛ/Л]}$$

Фиг.32. Модел- 1 представящ фактори, определящи вероятността от ССЗ в изследваната група.

Ако в тази формула се въведат стойности на DAS28 (CRP) с 0 или 1 (ремисия/ниска или умерена/висока активност на РА), функционален

клас двигателен дефицит, възраст в години, функционален клас, кръвна захар и общ

холестерол може да се изчисли стойност на OR за прогнозиране на вероятността за ССЗ. При използване на формулата от фиг.33, може да се определи прогнозна вероятност за ССЗ на всеки болен или група болни от РА.

$$\frac{Exp (B)}{1 + Exp (B)}$$

Фиг.33 Формула за изчисление на прогнозна вероятност за ССЗ чрез OR.

За проверка на надеждността на МОДЕЛ 1 се състави МОДЕЛ 2. От факторите – предиктори за ССЗ в модел 1 се отстрани DAS28 (CRP) и се остави DAS28(CYE) плюс всички останали предиктори в МОДЕЛ 1.

Установи се нов статистически значим МОДЕЛ-2 ($\chi^2=40,97$, $p<0,001$) с чувствителност 50,00 % и специфичност 89,1 %.

Прогнозната вероятност за ССЗ в МОДЕЛ-2 = $- 9.777 + 0.055 \cdot \text{Възраст [год.]} + 0.648 \cdot \text{Кръвна захар [mmol/L]} + 0.714 \cdot \text{Общ холестерол [mmol/L]}$.

Осреднена активност на РА за 12 м. изразена чрез DAS28(CYE) <3,2 не се определя като предиктор за ССЗ.

Когато в регресионен МОДЕЛ-1 DAS28(CRP) <3.2 се замести с оптимизирана стойност на DAS28(CRP) за ниска болестна активност DAS28-CRP<2.67, се получава различен статистически значим МОДЕЛ – 3 ($\chi^2=36.17$, $p<0.001$) с чувствителност 47.60% и специфичност 88.6 %.

При изследване на рисковия профил на болните чрез МОДЕЛ 3 с оглед прогнозна вероятност за ССЗ, DAS28-CRP<2,67, тя не се разпознава като предиктор за развитие на ССЗ. Факторите, които остават в модела не са директно свързани с РА. Остават традиционни рискови фактори – възраст, кръвна захар и общ холестерол (табл.19).

Таблица 19. Предиктори на ССЗ при болни от РА - МОДЕЛ 3 (DAS28 CRP<2.67)

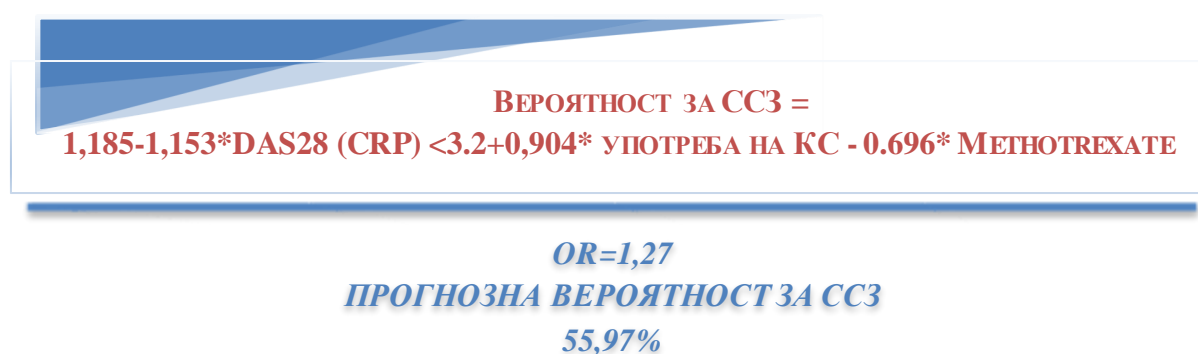
Предиктор	OR	95% C.I. за EXP(B)	
		Lower	Upper
Възраст [год.]	1,059	1,015	1,105
Кръвна захар [mmol/L]	2,158	1,233	3,777
Общ холестерол [mmol/L]	1,897	1,208	2,978

След като се установи, че DAS28 (CRP) < или > от 3.2 се определя, като предиктор за ССЗ, се състави логистичен регресионен модел, в който се включиха освен DAS28 (CRP) < или > от 3.2 всички терапевтични варианти. Установява се статистически значим *МОДЕЛ - 4* ($\chi^2=27,24$, $p<0,001$) с чувствителност 34,7% и специфичност 91,7%.

Прогнозната вероятност за ССЗ се определя от активността представена с DAS28 (CRP), лечението с КС и комбинирана терапия с МТХ.

Благоприятен ефект по отношение на ССЗ имат активността (<3,2) и комбинацията между биологичен медикамент с Метотрекат. Коефициентите пред факторите в уравнението показват, че значимостта на DAS28 (CRP) е почти двойно по-голяма.

Прогнозираната вероятност за ССЗ при изследваните болни от дългогодишен РА според този модел е 55,97 % (фиг.34).



Фиг. 34. Прогнозна вероятност за ССЗ- *МОДЕЛ - 4*.

6. Предлагање на алгоритъм с цел подобряване на клиничния ход на болните от РА и намаляване на риска от ССЗ.

Преустановяване на терапията с кортикостероиди и заместване ѝ с 0 в уравнението, води до промяна в прогнозната вероятност за очаквано развитие на ССЗ. DAS28 (CRP) <3.2 и комбинираната терапия с МТХ имат благоприятен ефект върху прогнозната вероятност за развитие на ССЗ (OR = 0.51). Прогнозна вероятност за ССЗ в този случай намалява - 33.98%. (фиг.35).



Фиг. 35. Прогнозна вероятност за развитие на ССЗ при преустановяване на лечението КС.

При 34% от болните от РА има прогнозна вероятност за ССЗ при този модел на терапевтично поведение и използване на праг за ниска активност на DAS28 (CRP) <3.2.

1. Оптимизиран праг на DAS28 (CRP) за ниска болестна активност (2,67), като цел в ежедневно клинична практика.

При използване на оптимизирания праг на DAS28(CRP) за ниска болестна активност (2,67) в така изработения МОДЕЛ - 4, се получава статистически значим регресионен **МОДЕЛ – 5** : ($\chi^2=24,15$, $p<0,001$)

Сърдечно-съдовият рисков профил в този модел се определя от терапевтично поведение (употреба на КС и лечение с Метотрексат), както и осреднена активност на РА в рамките на изследвания период, изразена чрез DAS28 (CRP) при праг за ниска активност <2,67. Получените OR в този модел са представени в табл.33.

Таблица 33. Предиктори за ССЗ при използване на оптимизирания праг за ниска болестна активност-DAS28(CRP) <2.67.

Предиктор	OR=	95% C.I. за EXP(B)	
		Lower	Upper
Осреднена активност на РА [DAS28- CRP<2,67]	0,332	0,168	0,655
Прием на КС	2,490	1,349	4,596
Комбинирана терапия с МТХ	0,498	0,261	0,950

Получена е нова формула за изчисление на предсказаната вероятност за ССЗ с чувствителност 85% и специфичност 32,4% (фиг. 35).

При намаляване на прицелната стойност на DAS28 (CRP) с 0,53 пункта се постига намаляване на предвидената вероятност за развитие на ССЗ с 11,3% (от 55,9% на 44,6%), без корекция на другите прогностични фактори в модела (фиг.36, 37)



Фиг. 36. Прогнозна вероятност за ССЗ при използване на оптимизиран праг на DAS28(CRP)<2,67



Фиг. 37. Зависимост между редуцията на таргетната стойност на DAS28 (CRP) и изменението на прогнозната вероятност за ССЗ.

2. Оптимизиране на терапевтичния модел – комбинирана терапия с Метотрексат и преустановяване на лечението с КС

При оптимизиране на терапевтичния модел – комбинирана терапия между биологични средства и Метотрексат, преустановяване на лечението с КС при първа възможност и достигане и задържане на активността на РА, под 2,67 за DAS28 (CRP) се постига значително намаляване на прогнозната вероятност за ССЗ с почти 32 %. (фиг.38, 39)



Фиг. 38. Прогнозна вероятност за ССЗ при оптимизиране на DAS28 (CRP), комбинирана терапия с Methotrexate и преустановяване на лечението с КС в хода на лечение с биологични средства

В резултат на така предложения алгоритъм за поведение при болни от РА, провеждащи дълготрайно лечение с биологични средства, *ползата за болните от това съвременно, насочено към специфични молекули терапевтично поведение ще се увеличи (фиг.40).*

Постигане и задържане на ниска активност, ще забави прогресията на РА, което се измерва в подобро качество на живот, ще потисне акцелерираната, ранна атеросклероза при тези болни, основна причина за ССЗ сред тази група болни и по – ранна смърт за тях.



Фиг. 39. Алгоритъм на терапевтично поведение и цел при лечение с биологични средства при болни от РА с оглед по – добър клиничен ход на заболяването и по-добра дългосрочна прогноза по отношение на риска от ССЗ.



Фиг.40. Промяна на прогнозната вероятност за ССЗ в резултат на настоящото изследване.

V. ИЗВОДИ

1. Болните от РА, които провеждат лечение с биологични средства са със средна давност на РА над 10 години, с ерозивно заболяване в повече от 65% от случаите, но с относително нисък дял на тежка функционална двигателна недостъпност, водеща до ограничение в ежедневноата дейност
2. Най-голям относителен дял (61,3%) сред придружаващата патология при болни с РА имат ССЗ, като най-честото от тях е артериалната хипертония, следвана от исхемична болест на сърцето.
3. Съчетанието РА и ССЗ се характеризира с:
 - по-често използване на КС терапия (70%)
 - по-рядко прилагане на МТХ
 - по-голям брой болезнени стави
 - по-високи стойности на VAS
 - по-високи стойности на DAS28 (СУЕ и CRP), които въпреки благоприятното повлияване с биологични средства остават по-високи през целия проследен период

- по-висока осреднена активност на РА през целия изследван период представена синхронно с двата варианта на DAS28 (СУЕ) и DAS28 (CRP)
4. При определяне на активността на РА по време на проследяването се установява:
- осреднена активност DAS28 (СУЕ) е по-висока от осреднена активност DAS28 (CRP)
 - съществени разлики при категоризиране на болните по групи според активността по двете скали
5. Рисковият профил за повишена СС заболеваемост и смъртност при болни с РА, които провеждат биологично-активна терапия е в зависимост от:
- болестната активност, определена чрез DAS28 (CRP) (стойности <3,2 – по-благоприятен рисков профил)
 - комбинацията със синтетични средства (MTX) (по-благоприятен рисков профил)
 - съпътстващата КС терапия (по-лош рисков профил)
6. Значително намаляване на прогнозната вероятност за развитие на ССЗ може да се постигне с:
- намаляване на границата, категоризираща болните в състояние на ниска активност чрез DAS28 (CRP) <2,67 (30% редукция на прогнозната вероятност)
 - използване на осреднени стойности на показателя за изразяване на фоновата възпалителна активност
 - въвеждане на MTX в терапевтичния модел
 - преустановяване на лечението с КС при първа възможност

VI. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР:

1. За първи път в България е описана пълна и подробна, разгледана в динамика картина на активността на Ревматоидния артрит, на фона на лечение с биологични средства, в условията на реална клинична практика, при различни терапевтични модели и според присъствието на ССЗ.
2. Извършено е точно и подробно описание на съвременното състояние на проблема с преждевременната смъртност на болните от РА, причините за смърт при тях, традиционните рисковите факторите, както и факторите произхождащи от същността на РА и неговото лечение, свързани с тази прекомерна обща смъртност.
3. Направен е анализ на традиционните рискови фактори за ССЗ в съчетание факторите произхождащи от възпалителния характер на РА и неговото лечение, в условията на реална клинична практика .
4. Анализирани са активността на РА при болни с и без ССЗ и е представена синхронно с два варианта на комбинирания показател DAS28. Осъществен е задълбочен, изчерпателен и разгледан в динамика анализ на зависимостите между оценките на двата варианта на DAS28 и влиянието на ССЗ върху тях.

ПРИНОСИ С ПРАКТИКО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Предлага се въвеждане в ежедневната клинична практика на показател, представящ осреднена активност на РА за времеви период:
 - по-точно представя активността на РА във времето на лечение;
 - по – добра информативност по отношение прогнозата на болните;
 - избягват се моментни влияния върху лабораторните показатели.
2. Предлагат се оптимизирани стойности за DAS28 (CRP), които могат да бъдат въведени в ежедневната клинична практика, с цел:
 - по - точна оценка на остатъчната активност на РА, в хода на лечение с биологични и синтетични средства;

- подобряване на дългосрочната прогноза на болните с отчитане на добавения СС риск.
3. Предлага се алгоритъм за индивидуална грижа при болни от РА, с крайна цел подобряване на прогнозата на болните в два аспекта:
- Подобро качество на живот;
 - Подобро продължителност на живота.

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Изследвано е нивото на осреднена едногодишна активност на РА, при болни провеждащи лечение с биологични средства, като предиктор на вероятността за ССЗ.
2. Оптимизирана скала за оценка на активността на РА с DAS28 (CRP).
3. Изчислена е прогнозна вероятност за ССЗ при болни провеждащи лечение с биологични средства и е предложен алгоритъм за нейното намаляване.

VII. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО, ОЧЕРТАВАЩИ ПЕРСПЕКТИВИ ЗА БЪДЕЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

1. Ретроспективно проучване;
2. Непълно отразяване на СС рискова характеристика;
3. Липса на проспективна регистрация на СС инциденти;
4. Липса на клинична верификация на предложения прогностичен модел.

НАСТОЯЩАТА НАУЧНА РАЗРАБОТКА МОЖЕ ДА БЪДЕ ОСНОВА ЗА ПРОСПЕКТИВНА ВЕРИФИКАЦИЯ НА ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕН МОДЕЛ.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. T. Shivacheva V. Kadinov S. Bogdanova, Sv. Dimitrov, S. Hristova: Impact of treatment with adalimumab on disease activity, work productivity and workday loss in patients with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):687
2. T. Shivacheva V. Kadinov Sv. Dimitrov: Our experience with adalimumab in patient with inflammatory joint diseases *Rheumatology*,2011,4,53-59

