



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА „ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ“  
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

д-р Мина Илиева Данева

**Псориазис, псориагичен артрит и риск от вторична подагра**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

**„ДОКТОР“**

Научни ръководители

Проф. д-р Анастас Баталов д.м.

Проф. д-р Христо Добрев д.м.

Докторска програма „Ревматология“

Шифър 03.01.18.

Пловдив 2019 г.

Дисертационният труд е написан на общо 136 стандартни машинописни страници и е онагледен с 21 таблици, 18 фигури, 13 приложения, 9 клинични фотоси. Библиографският списък съдържа 140 литературни източника, от които 13 са на кирилица и 127 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 1 статия в чуждестранно списание, 2 в българско списание и 4 участия в български и чуждастранни форуми.

Дисертационният труд е обсъден на 21.03.2019 год. на заседание на разширен Катедрен съвет на Катедра по ревматология при Медицински Факултет, Медицински университет – Пловдив и е насочен за защита към Научно жури.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... 2019 год. от ..... часа в .....-ра аудитория на Аудиторния комплекс на МУ – Пловдив, съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научна степен “доктор“ на МУ – Пловдив пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Анастас Баталов, дм - председател
2. Доц. д-р Цветана Абаджиева, дм - рецензент
3. Доц. д-р Антоанета Тончева-Бозукова, дм - рецензент
4. Проф. д-р Йордан Вълков Иванов, дм
5. Проф. д-р Евгения Христатијева, дм

Резервни членове:

1. Доц. д-р Мариела Генева-Попова, дм
2. Проф. д-р Димитър Господинов, дмн

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Научен отдел на Медицински университет – Пловдив както и на интернет страницата на Медицински университет – Пловдив.

<b>1. Въведение</b>	8
<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	10
<b>2.1 Цел:</b>	10
<b>2.2 Задачи:</b>	10
<b>3. Пациенти и методи</b>	11
<b>3.1 Пациенти:</b>	11
4.1.1 Общ брой участници в проучванията	12
4.1.2 Група 1 (n=40)	12
4.1.3 Група 2 (n=95)	12
4.1.4 Група 3 (n=38)	12
4.1.5 Контролна група (n=95)	12
<b>3.2 Методи</b>	14
<b>3.2.1 Клинични методи</b>	14
<b>3.2.2 Индекси за оценка тежестта на заболяването</b>	14
<b>3.2.3 Индекси за оценка на качеството на живот</b>	14
<b>3.2.4 Лабораторни методи</b>	14
<b>3.2.5 Рентгенови методи</b>	14
<b>3.2.6 Ехографски методи</b>	15
<b>3.2.7 Статистически методи</b>	15
<b>3.2.8 Етика</b>	16
<b>4. Резултати и обсъждане</b>	17
<b>4.1 Проучване на рисковите фактори за развитите на ставно засягане при пациенти с кожен псориазис (група 1 n=40)</b>	17
4.1.1 Клинични индикатори	17
4.1.2 Инструментални индикатори	17
<b>4.2 Проучване на честотата и рисковите фактори за развитие на подагра и нейната честота при пациенти с псориазисен артрит (група 2–n = 95 и контролна група – n = 95)</b>	27
4.2.1 Клинични индикатори	27
4.2.2 Инструментални индикатори	27
<b>4.3 Проучване на честотата на диагностичните критерии при първоначално поставяне на диагнозата ПсА и П (група 3–n= 38)</b>	34
4.3.1 Забавяне на поставянето на диагноза	34
4.3.2 Клинични индикатори	34
4.3.4 Инструментални индикатори	34
<b>5. Обобщение</b>	46
<b>6. Изводи</b>	53
<b>7. Приноси</b>	54
<b>7.1. Оригинални приноси:</b>	54

7.2. Приноси с потвърдителен характер, оригинални за България	54
8. Списък на научните публикации и участия, свързани с дисертационния труд	56
9. ПРИЛОЖЕНИЯ	70

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

### **Използвани съкращения и символи на български език**

Е – ентезит

АГ – антиген

АПК – антиген-представящите клетки

АС – анкилозиращ спондилит

АХ – артериална хипертония

БКБ – бъбречно-каменна болест

БН – бъбречна недостатъчност

ДИФ – дистални интерфалангеални

МКФ – метакарпофалангеални стави

МНУ – мононатриев урат

МС – метаболитен синдром

МТФ – метатарзофалангеални стави

НЛ – нокътно легло

НМ – нокътен матрикс

НП – нокътна плочка

П – подагра

ПДП – първоначално поставена диагноза подагра

ПДПсА – първоначално поставена диагноза псориатичен артрит

ПИФ – проксимални интерфалангеални стави

ПК – пикочна киселина

ПНГ – проксималната нокътна гънка

Пс – псориазис

ПсА – псориатичен артрит

РА – ревматоиден артрит

Ро – рентгенография

СЗО – Световна здравна организация

СИС – сакроилиачни стави

СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите

ТК – Т-клетка

УЗ – ултразвук на стави

Х – хиперурикемия

ХУК – хроничен улцерозен колит

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

### **Използвани съкращения и символи на английски език**

BSAs – ярки пунктирани агрегати

cAMP – цикличен аденозин монофосфат

CLA – кожен лимфоцит-свързващ антиген

COX-2 – Циклооксигеназа-2

CPPD – калциево пирофосфатни кристали

CRP – С-реактивен протеин

DCS – двоен контур

DGM – забавяне на диагнозата псориатичен артрит

DQLI – система за оценка на качеството на живот на болния

ESR – скорост на утаяване на еритроцитите

EULAR – Европейската лига за борба с ревматизма

FDG – F-флуордеоксиглюкоза

GS – Grey scale

GUESS – Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System

HCA – хиперехогенни мътни райони

HGRT – хипокасантин гуанин рибозил трансфераза

HU – Хиперурикемия

IFN-G – интерферон-гама

IL-1 – Интерлевкин -1

IL-12 – Интерлевкин-12

IL-2 – Интерлевкин-2

IL-23 – Интерлевкин-23

IL-6 – Интерлевкин-6

IL-8 – Интерлевкин-8

MASES – Maastricht Enthesitis Index

NAPSI – индекс за тежестта на нокътното засягане

PASE – Psoriatic arthritis screening and evaluation

PASI – Psoriasis Area and Severity Index

PD – Power Doppler

PEST – Psoriasis epidemiology screening tool

PET/CT - позитронна емисионна томография/компютърна томография

PPP – палмоплантарна пустулоза

PRPP – фосфорибозил пиррофосфат синтетаза

RF – ревматоиден фактор

TCR – Т-клетъчен рецептор

TGA – типичен подагрозен пристъп

TLC – Toll like receptor

TNF-а – тумор-некротизиращ фактор-алфа

WBC – бели кръвни клетки

ACR – Американския колеж по ревматология

MHC – Major histocompatibility complex

# 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Псориазисът е социално значима болест с честота около 0,6–4,8 % за българското население. Той е известен на човечеството от дълбока древност, като в началото е считан за форма на проказата и е определян като стигма за обществото. Счита се, че първото клинично описание на псориазис е от Aurelius Celsus (25 г. пр. Хр.). През 1808 г. Уилън, считан за основател на дерматологията, определя псориазиса като отделна болест.

При това заболяване се наблюдава ниска самооценка, усещане за отхвърляне от обществото, депресия и други емоционални разстройства. Той се съпровожда от множество усложнения, които силно влошават възможността за самообслужване и качеството на живот на болните. Налична е по-висока смъртност и инвалидизация в сравнение с други възпалителни ставни заболявания и здравата популация. Поради широкото разпространение, различните форми и варианти на болестта, липсата на възрастово ограничение и наличния психосоциален момент, е важно да разпознаваме и диференцираме псориазиса от другите кожни болести.

Едно от най-честите усложнения на заболяването е развитието на псориазичен артрит. В голяма степен кожните промени предшестват изявата на артрит, но в някои случаи те могат да се проявят едновременно, а също така и артритът да предхожда кожната симптоматика. В голяма част от случаите той не се изяснява клинично в продължение на много години, затова подробното познаване на клиничната картина е от съществено значение, за да се избегне ранната инвалидизация на болните и иницирането на неподходяща терапия.

Много често усложнение на псориазиса и псориазичния артрит е развитието на вторична подагра, която често остава недиагностицирана с години. В някои случаи клиничните симптоми на подаграта предхождат изявата на кожен псориазис и диагнозата остава неразпозната, което води до прогресия на заболяването и ранно настъпване на усложнения.

Проучванията в тази насока датират от 50-те години на миналия век до наши дни, но те не изясняват напълно връзката между двете заболявания. Тази корелация е обект основно на дерматологията, като повечето изследвания обхващат само кожната форма на заболяването и честотата на възникналата хиперурикемия, без да се взема предвид наличието или отсъствието на клинични и образни признаци за подагра.

В изнесените до момента български ревматологични публикации няма данни за изследване на честотата на вторичната хиперурикемия при псориазично болните. Това породя нашия интерес да осъществим едно задълбочено изследване на голяма група от болни с псориазис и псориазичен артрит за оценка на честотата, сравнение на отделните признаци за подагра, наблюдение и



интерпретиране на най-актуалните индекси и методи за активност на заболяването. Направихме и оценка на мускулно-скелетната ултрасонография с цел нейното затвърждаване като надежден, безопасен и неинвазивен метод за скрининг на болни за доказване на ранен псориатичен артрит и ранно откриване на вторична подагра.

# ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

## 2.1 ЦЕЛ:

Целта на дисертационния труд е да се проучи корелацията между псориазис, псориаатичен артрит и подаграта като вторично насложена кристална артропатия на фона на първичното възпалително ставно заболяване, както и да се изследват рисковите фактори за развитие на ПсА при пациенти с псориазис.

## 2.2 ЗАДАЧИ:

1. Да се проучат рисковите фактори за развитие на ставно засягане при пациенти с кожен псориазис както и честотата на признаците за подагра при тези болни.
2. Да се сравни надеждността на ставната ехография като метод на ранна диагностика на ПсА и вторична подагра спрямо клиничните и рентгенологични методи.
3. Да се определи честотата на вторичната подагра при болни с ПсА и рисковите фактори за нейното развитие.
4. Да се изчисли забавянето на поставянето на диагноза псориаатичен артрит при болни с ПсА и признаци на подагра
5. Да се проучат дали съществуват скорове и образни находки, които биха помогнали на ревматолозите да разпознаят правилната диагноза.
6. Да се проучи кои от обективните признаци на подагра, изледвани чрез ултразвук са с най-голяма достоверност и прогностичност за ранно установяване на диагнозата.

### 3. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

#### 3.1 ПАЦИЕНТИ:

Според дизайна на проучването пациентите са подбрани, съвпадащи по пол, възраст, и са разделени в целева и контролна група. Проспективно в проучването са прочени 40 болни, при които съществува само кожно засягане, без доказан артрит до момента от дерматологични амбулаторни практики. Възрастта на пациентите варира между 22 и 76 години, със средноаритметична стойност от 49,93 години ( $\pm 15,56$ ). От тях 20 болни са от мъжки пол със средна възраст 50,45 ( $\pm 16,20$ ), а останалите 20 са от женски пол, средна възраст 49,40 ( $\pm 15,22$ ). Между мъжката и женска подгрупа не съществува значима разлика по отношение на средната възраст,  $p = .834$ .

Във втората група изследвани 95 болни с диагностициран ПсА съгласно модифицираните CASPAR критерии (табл. 1) с давност над 6 месеца. Постъпили са в Ревматологична клиника на УМБАЛ „Каспела“ между м. април 2014 и м. януари 2017.

Средната възраст при двете извадки е сходна ( $p > .05$ ):  $52,51 \pm 12,45$  при болните и  $48,59 \pm 15,59$  в контролната група. Половото разпределение при болните е: 45 мъже (средна възраст  $52,64 \pm 13,57$ ) и 50 жени (средна възраст  $52,38 \pm 11,49$ ). При контролната извадка мъжете са 48 (средна възраст  $48,92 \pm 13,96$ ), а жените са 47 (средна възраст  $48,26 \pm 17,24$ ).

Във третата група са описани анализи, свързани с по-малка извадка от 38 болни с ПсА, взета от голямата група болни ( $N = 95$ ), които имат установен признак за подагра и са изследвани за по-подробни показатели.

Изследва се и контролна група от 95 човека от здрави контроли.

Проучването беше одобрено от комисията по научна етика и всички пациенти подписаха информираното си съгласие. На всички пациенти се сне подробна анамнеза, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, вредни навици и употреба на медикаменти.

#### 4.1.1 ОБЩ БРОЙ УЧАСТНИЦИ В ПРОУЧВАНИЯТА

№	Субекти	Мъже	Жени	Всичко
1	Група 1	20	20	40
2	Група 2	45	50	95
3	Група 3	27	11	38
4	Контролна група	48	47	95

4.1.2 ГРУПА 1 (N=40)

4.1.3 ГРУПА 2 (N=95)

4.1.4 ГРУПА 3 (N=38)

4.1.5 КОНТРОЛНА ГРУПА (N=95)

Група 1

Включващи критерии

- Възраст над 18 години
- Доказан биопсично псориазис вулгарис

Изключващи критерии

- Възраст под 18 години
- Анамнеза за болки в стави или сухожилия
- Предишен преглед при ревматолог или хоспитализация в ревматологично отделение

Включващи и изключващи критерии:

Група 2 и 3

Включващи критерии за група 2 и 3:

- Установен псориазис вулгарис с кожна биопсия

- Установен псориатичен артрит съгласно модифицираните CASPAR критерии с давност над 6 месеца
- Възраст над 18 години

Изключващи критерии:

- Анамнеза за друго кожно заболяване
- Анамнеза за друго възпалително ставно заболяване
- Възраст под 18 години

Контролната група

Включващи критерии

- Възраст над 18 години

Изключващи критерии

- Възраст под 18 години
- Анамнеза за кожно заболяване към момента или в миналото
- Фамилна анамнеза за кожно или възпалително ставно заболяване

## **3.2 МЕТОДИ**

### **3.2.1 КЛИНИЧНИ МЕТОДИ**

На всички пациенти от група 1, 2, 3 и контролната група се сне подробна анамнеза (собствена и фамилна), извърши се пълен физикален, дерматолгичен и ставен статус. На болните от група 4 се извърши клиничен и ехографски преглед.

### **3.2.2 ИНДЕКСИ ЗА ОЦЕНКА ТЕЖЕСТТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

виж приложение: 3,12.

### **3.2.3 ИНДЕКСИ ЗА ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ**

виж приложение: 4,5,7,8,9,10.

### **3.2.4 ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ**

Всички лабораторни изследвания бяха взети според стандартната процедура и бяха съобразени с референтните стойности на локалната лаборатория (вж прил.13)

За хиперурикемия се приеха стойности на ПК над 363  $\mu\text{mol/L}$  за жени и над 387  $\mu\text{mol/L}$  за мъже, определени чрез двуетапен ензимен (уриказен и последващ пероксидазен) метод.

Изледването за наличието на кристали от МНУ се извършва с двойнополяризационна микроскопия на Leica DM 750.

### **3.2.5 РЕНТГЕНОВИ МЕТОДИ**

Рентгеновото изследване беше направено на апарат Siemens Siregraph cf със следните центражи:

- За лумбален отдел на аксиален скелет – профил; посока на лъчите – странично, перпендикулярно на филма
- За сакроилиачни стави – фас; посока на лъчите – косо вентродорзално, перпендикулярно върху средата на филма
- За китки и длани – фас; посока на лъчите – дорзо-волярно, перпендикулярно на филма

### 3.2.6 ЕХОГРАФСКИ МЕТОДИ

Ставната ехография се извърши според стандартния протокол с grey-scale и power-doppler с ехограф Esaote MyLab 40 с честота 7,5 – 12 Hz.

GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) (приложение 11)

PsASon score (Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis) (приложение 6)

### 3.2.7 СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За да се изберат най-подходящите статистически методи и анализи са взети под внимание следните фактори: 1) вид на измерителните скали (дихотомни, ординални или продължителни); 2) стойности за симетричност в допустимите граници (-1/+1); 3) резултатите от теста на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) за нормалност на дисперсиите (George и Mallery, 2009; Ганева, 2016).

Поради наличието на дихотомни скали (0 = няма; 1 = има) и високи стойности на несиметричност, извън допустимите граници (-1/+1), по-голямата част от данните са анализирани чрез непараметрични статистически методи, следвайки препоръките, описани в статистическата литература (George и Mallery, 2009). По-конкретно са използвани следните непараметрични анализи:

- 1) Тестът Хи-квадрат (Chi-square) за съпоставяне на пропорции и честотни данни;
- 2) Тестът на МакНемар (McNemar) за съпоставяне на данни от една и съща извадка, измерени по номинална скала.
- 3) Тестът на Ман Уитни Ю (Mann-Whitney U) за съпоставяне на две независими извадки на базата на медианите вместо средноаритметичните стойности;
- 4) Корелационният тест на Спирмън (Spearman Rho) за линейна асоциация между две величини, поне една от които е измерена по ординална скала;
- 5) Корелационният тест на Кендал тау-б (Kendall's tau\_b) за установяване на асоциация между две дихотомни величини.

При величини, представляващи продължителни скали с нормални дисперсии (Ганева, 2016), са използвани параметрични статистически методи, включващи:

- 1) Т-теста на Стюдънт (Student's t-test for two independent samples) за съпоставяне на две независими извадки;

2) Корелационния тест на Пирсън (Pearson r) за установяване на линейна зависимост между две величини, измерени по продължителна скала;

Независимо че преобладават непараметрични анализи, в дескриптивната статистика са включени средноаритметични стойности и стандартно отклонение за по-ефективно илюстриране на резултатите. Дихотомни данни (0 – 1) са представени в брой и проценти. Допълнително са изчислени пропорционалните разпределения на стойностите.

Статистическият анализ на данните е извършен чрез софтуерната програма SPSS, версия 24 (Statistical package for Social Sciences; Armonk, NY: IBM Corp.). Резултатите са отчетени при допустимо ниво на грешка алфа ( $\alpha$ ) = .05. Данните от анализите са обобщени в таблици и илюстрирани графично.

### **3.2.8 ЕТИКА**

Проучването е извършено съгласно добрата клинична практика (Goog clinical practice) и съобразно декларацията от Хелзинки за спазване на човешките права. Всички доброволци и пациенти са подписали информирано съгласие преди началото на изследването. Проучването е одобрено от местната етична комисия (МЕК).



## 4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 4.1 ПРОУЧВАНЕ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА СТАВНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КОЖЕН ПСОРИАЗИС (ГРУПА 1 N=40)

#### 4.1.1 Клинични индикатори

Проучени са параметрите: Наличие на нокътни промени, хиперурикемия, клинични данни за ентезит и синовит, клинични признаци за засягане на сакроилиачните стави, клинични признаци за засягане на гръбначния стълб

#### 4.1.2 Инструментални индикатори

- ентезит, засечен с PD, синовит, засечен с PD, ентезит, засечен с GS, синовит, засечен с GS, рентгенологично засягане на сакроилиачните стави, рентгенологично засягане на гръбначния стълб, ехографски данни за знак за двоен контур, наличие на хиперурикемия, кристали от МНУ.

(Таблица 1).

Показател	Болни с кожен псориазис (n=40)
Клинична форма	
Ср. стойност на PASI	4,48
Ср. стойност на PEST	11,7
Клинични данни за ентезит	12
Ентезит, засечен с PD	7
Ентезит, засечен с GS	16
Клинични данни за синовит	10
Синовит, засечен с PD	3
Синовит, засечен с GS	14
Клинично засягане на сакроилиачните стави	6
Рентгенологично засягане на сакроилиачните стави	4

Клинично засягане на гръбначния стълб	8
Рентгенологично засягане на гръбначния стълб	10
Нокътни промени (NAPSI)	7
Ср. ст-ст	0,95
Параклиника	
Хиперурикемия	14
Мононатриев урат	3
Знак на двоен контур	4

Таблица 1: Средни стойности на клиничните и инструментални индикатори

**1) Анализ на връзката между степента на кожно засягане и вероятността за възникване на артрит (т.е. между PASI и PEST)**

За целта на това изследване са проведени два корелационни анализа: 1) между двете величини PASI и PEST; 2) между PASI и PEST групи, като всички пациенти с PEST измерения между 0 и 3, са поставени в категория без съмнения за артрит, а всички пациенти с изменения по високи от 3 са поставени в група съмнения за артрит (PEST групи). Резултатите са обобщени на Таблица 2. Между PASI и PEST не се открива значима корелация,  $p = .369$ , докато между PASI и PEST групи съществува значима корелация,  $r_s = .322$ ,  $p = .369$ . Този резултат показва, че е много по-вероятно при пациенти със съмнение за артрит да се отчетат по-високи стойности на PASI в сравнение с тези без съмнение за артрит.

Спирмън $\rho$ (Spearman Rho)		PASI
PEST	Корелационен коефициент	.148
	Значимост (Sig.)	.369
	Брой (N)	39
PEST групи	Корелационен коефициент	.322*
	Значимост (Sig.)	.046
	Брой (N)	39

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01

\* Статистическа значимост при alpha = .05.

Таблица 2: Корелационен анализ между PASI и PEST и между PASI и PEST групи

## 2) Корелационен анализ между степента на засягането на кожата от псориазис (PEST) и нокътно включване (NAPSI)

За целта на този анализ е използван корелационният тест на Спирмън, тъй като една от величините е измерена по продължителна скала (PEST), а другата (Nch) е дихотомна. Включен е също корелационен анализ между PEST групи (0 – 3 няма съмнение за ПсА; над 3 – има съмнение за ПсА) и нокътно включване (Nch). И в двата случая не се установява статистически значима връзка между величините при допустимо ниво на грешка = .05 (5%),  $p > .05$ . Ако се увеличи допустимата грешка до 10%, между PEST и нокътно включване се наблюдава ниска, но значителна корелация,  $p < .1$  (табл. 3).

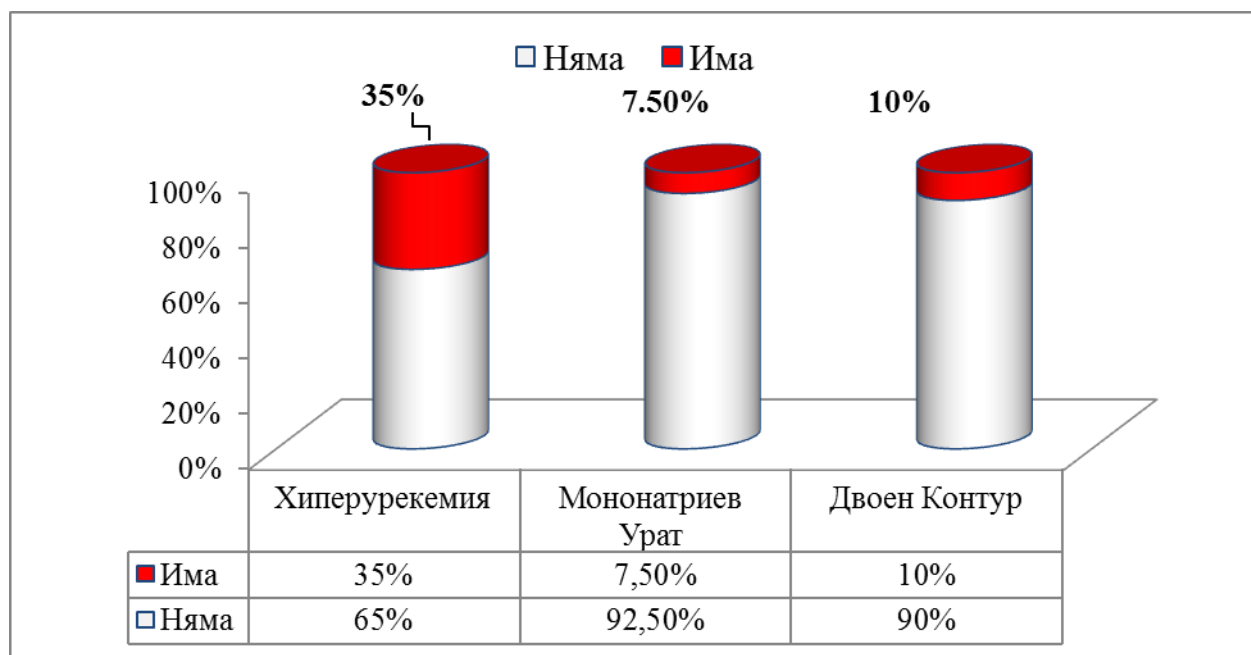
(PEST) и нокътно включване (Nch)

Спирмън $\rho$ (Spearman Rho)		PEST	PEST групи
Nch	Корелационен коефициент	.167	.269
	Значимост (Sig.)	.302	.093
	Брой (N)	40	40

Таблица 3: Корелационен анализ между степента на засягането на кожата от псориазис

## 3) Процентните находки на HU – хиперурикемия, MNU – мононатриев урат и DCS – знак за двоен контур при пациенти с кожно засягане.

Целта на този анализ е да се съпоставят находките на хиперурикемия, мононатриев урат и знак за двоен контур при пациентите. Трите величини са измерени на дихотомна скала (0 = няма, 1 = има) и находките са представени в проценти (Фигура 4). Най-висок е процентът на хиперурикемия (65%), докато мононатриев урат е установен само при 7,5%, а двоен контур при 10% от пациентите.



Фигура 4: Процентни находки на HU – хиперурекемия, MNU – мононатриев урат и DCS – признак за двоен контур при пациенти с кожно засягане.

#### 4) Сравнителен анализ между клинични и ултрасонографски находки на синовит

Данните за съпоставителния анализ са извлечени от 2x2 кръстосана таблица, теста на МакНемар (McNemar) и корелационния тест Кендал тау<sub>b</sub>. Таблица 4 обобщава резултатите относно находките на синовит, измерени чрез клиничен и ултрасонографски метод (PD). Вижда се, че между клиничната (C) и ултрасонографска диагноза (PD) има разлика по отношение на отрицателните и положителни находки. Разликата в отрицателни находки е 7 (17,5%), тъй като с PD са отчетени по висок брой липси (37), докато при C те са 30. При положителните находки клинично са отчетени 10 и само три с PD с разлика от 7 (17,5%). Според теста на МакНемар разликата не е статистически значима,  $p = .065$ , но когато се съпостави с резултатите на корелационния анализ, се вижда, че между двата метода се отчита значителна корелация,  $\tau_b = .055$ ,  $p = .737$ . На практика това означава, че различията в отчетените находки между двата метода не са за пренебрегване и трябва да се имат предвид при установяване на синовит.

Малкият брой на разликите, установени с PD, смятаме, че се дължат на различните стави, които са изследвани. Така напр. PD не е приложим при изследването на колянна и ТБС стави, които обаче са често засегнати при ПсА или П.

Находки	PD	C	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент Значимост на Кендал (Sig) (Kendall's tau_b)	
0	37 (92,5%)	30 (75%)	7 (17,5%)	.065	.055	.737
1	3 (7,5%)	10 (25%)	7 (17,5%)			
Общо	40 (100%)	40 (100%)	14 (35%)			

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

Таблица 4: Съпоставка между находките на синовит, отчетени чрез C и PD

Аналогично е направена съпоставката между находките на синовит, отчетени чрез клиничния метод и GS (Таблица 5). В този случай разликите между двете измерения са по-малки. При отрицателните находки разликата е 6 или 15%, като по-висок брой отрицателни находки се установяват с клиничния метод. Обратно, при положителните находки по-висок е броят, отчетен чрез GS (14 спрямо 10, или 10% разлика). Според теста на МакНемар разликите не са статистически значими,  $p = .289$ , и между двата метода се отчита статистически значима корелация,  $\tau_b = .545$ ,  $p < .001$ .

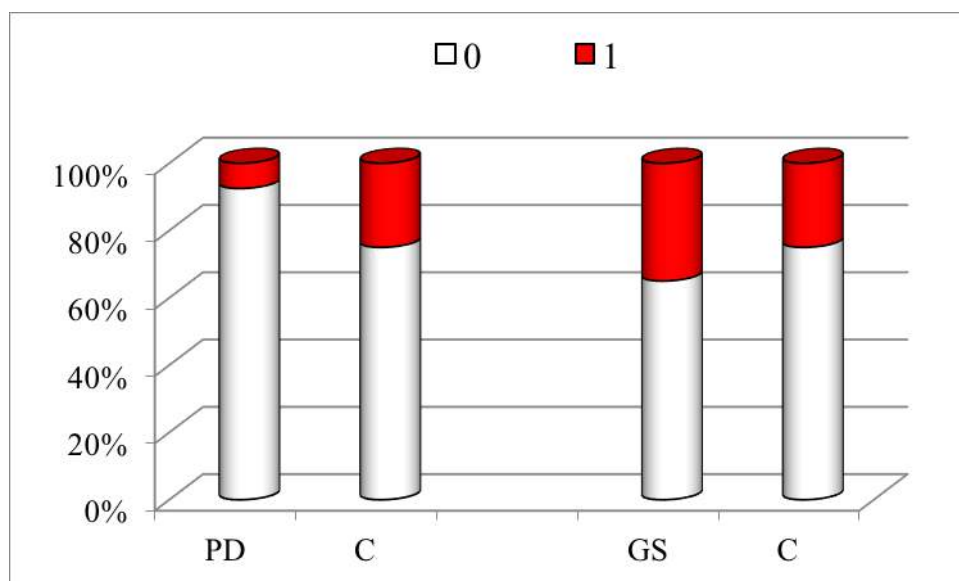
Находки	GS	C	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент Значимост на Кендал (Sig) (Kendall's tau_b)	
0	26 (65%)	30 (75%)	6 (15%)	.289	.545	.000**
1	14 (35%)	10 (25%)	4 (10%)			

Общо	40 (100%)	40 (100%)	10 (25%)			
------	--------------	--------------	-------------	--	--	--

\*\* Статистическа значимост при  $\alpha = .01$ ; \* Статистическа значимост при  $\alpha = .05$ .

Таблица 5: Съпоставка между находките на синовит, отчетени чрез С и GS

В обобщение, степента на съгласие по отношение на установените отрицателни и положителни находки е по-висока между клиничния и GS метод за диагноза на синовит, отколкото между клиничния и ултрасонографски метод с PD. Фигура 5 илюстрира тази тенденция.



Фигура 5: Съпоставка между находките на синовит, отчетени клинично и ултрасонографски с PD и GS

##### 5) Сравнителен анализ между клинични и ултрасонографски находки на ентезит

Сравнителният анализ между клинично установен ентезит и този, отчетен с PD, показва различие от 12,5% (5) при отрицателните и при положителните находки (Таблица 6), но тенденцията е противоположна. С PD се отчитат повече отрицателни резултати, докато с клиничния метод повече положителни находки. Въпреки разминаванията, разликата не е от статистическа значимост спрямо теста на МакНемар ( $p = .125$ ) и между двата метода се установява значима корелация,  $\tau_b = .560, p < .001$

Находки	PD	C	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент Значимост на Кендал (Kendall's tau_b) (Sig)	
0	33 (82,5%)	28 (70%)	5 (12,5%)	.125	.560	.000*
1	7 (17,5%)	12 (30%)	5 (12,5%)			
Общо	40 (100%)	40 (100%)	10 (25%)			

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

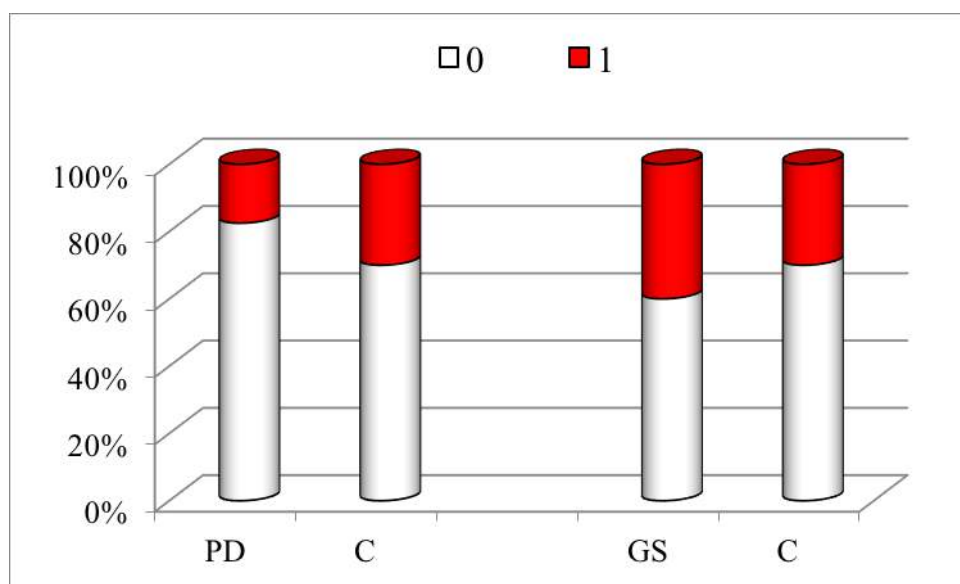
Таблица 6: Съпоставка между находките на ентезит, отчетени чрез C и PD

Подобна тенденция се очертава между клинично установен ентезит и този, отчетен с GS. С GS са установени повече отрицателни находки, с разлика от 10% (4). Обратно, с клиничния метод се отчитат повече положителни резултати и разликата също възлиза на 10% (4). Разминаванията не са от статистическа значимост ( $p = .219$ ) и между двата метода се установява статистически значима корелация,  $\tau_b = .690$ ,  $p < .001$ . (таблица 7)

Находки	GS	C	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент Значимост на Кендал (Kendall's tau_b) (Sig)	
0	24 (60%)	28 (70%)	4 (10%)	.219	.690	.000**
1	16 (40%)	12 (30%)	4 (10%)			
Общо	40 (100%)	40 (100%)	8 (20%)			

Таблица 7: Съпоставка между находките на ентезит, отчетени чрез C и GS\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

При находките на ентезит степента на съгласие е малко по-висока между клиничния и GS метод в сравнение с клиничния и PD метод. Тази тенденция е онагледена на Фигура 7.



Фигура 7: Съпоставка между находките на ентезит, отчетени клинично и ултрасонографски с PD и GS

От изследваните болни 12 са имали клинични данни за ентезит на дадено сухожилие. След извършване на УЗ – GS промени е имало при 40% от болните, т.е. с 10% повече, отколкото при клиничния преглед. От тези 16, 7 са имали и положителни PD сигнали.

**б) Сравнителен анализ между клинично (SIJC) рентгенографско (SIJX) засягане на сакроилиачни стави**

Тъй като данните са измерени по дихотомна скала (0 – 1), анализът включва теста на МакНемар и корелацията на Кендал. От Таблица 20 се вижда, че разликите между двата метода са малки. При отрицателните находки, рентгенографските са с 2 (5%) повече от клиничните, докато при положителните, клиничните са с 2 (5%) повече. Разликата не е статистическа значима ( $p = .500$ ) и между двата метода съществува статистически значима корелация ( $\tau_b = .790$ ,  $p < .001$ ). Стойността на Kendall's tau\_b (.78) показва сравнително висока степен на съгласие и ниска степен на разминавания между двата метода.

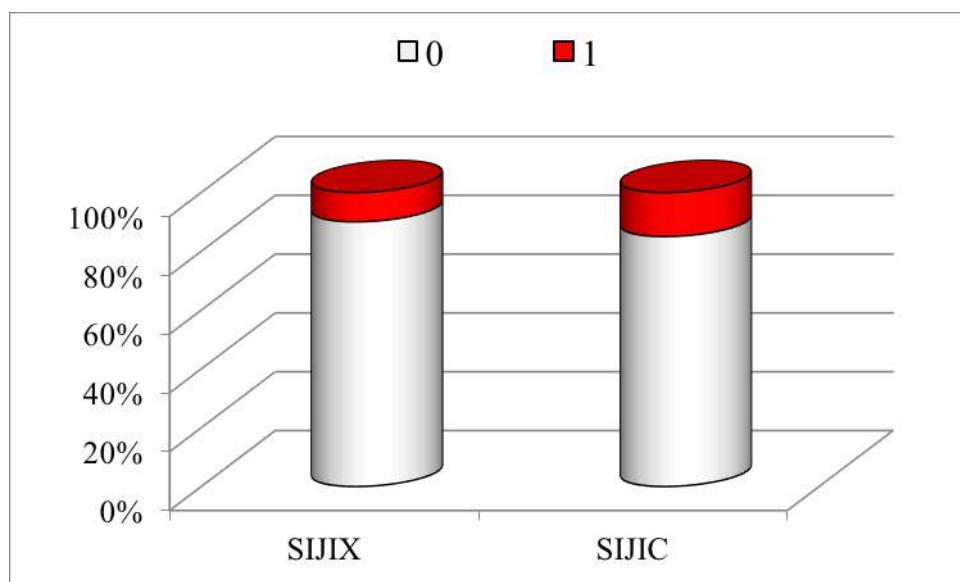


Находки	SIJIX	SIJIC	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент Значимост на Кендал (Sig) (Kendall's tau_b)	
0	36 (90%)	34 (85%)	2 (5%)	.500	.793	.000**
1	4 (10%)	6 (15%)	2 (5%)			
Общо	40 (100%)	40 (100%)	4 (10%)			

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

Таблица 8: Съпоставка между клинично (SIJIC) и рентгенографско (SIJIX) засягане на сакроилиачни стави

На Фигура 7 е илюстрирана сравнително високата степен на съгласие между двата метода, клинично (SIJIC) и рентгенографско (SIJIX) засягане на сакроилиачни стави.



Фигура 7: Клинично (SIJIC) и рентгенографско (SIJIX) засягане на сакроилиачни стави

## 7) Сравнителен анализ между клинично (ASIC) и рентгенографско (ASIX) засягане на гръбначен стълб

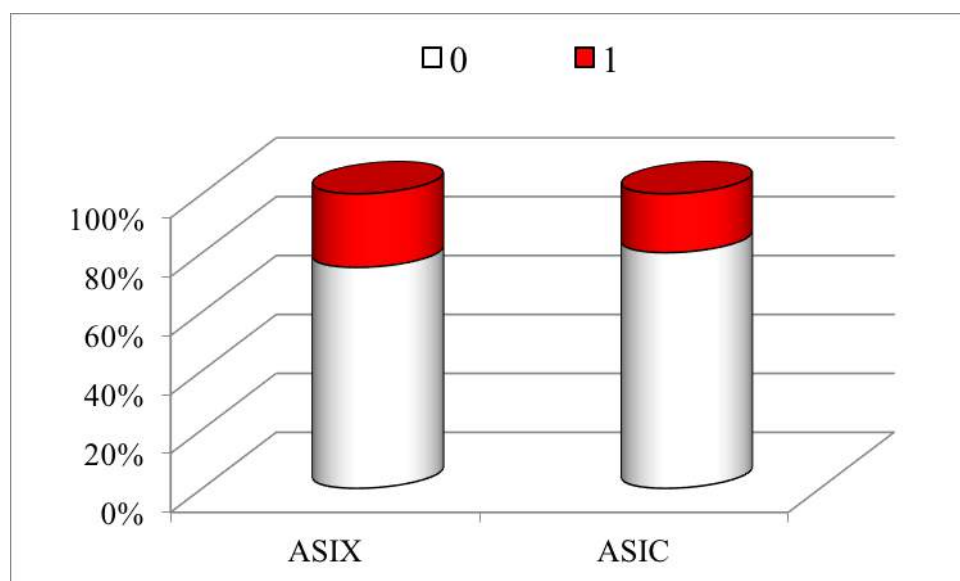
Резултатите относно рентгенографското и клиничното засягане на гръбначен стълб (Таблица 9) показват тенденция, подобна на тази, отчетена при сакроилиачни стави, но в този случай клинично са отчетени 2 (5%) повече отрицателни, докато при положителните ултрасонографските са с 2 (5%) повече. Разликата не е статистически значима ( $p = .500$ ) и между двата метода съществува висока и статистически значима корелация,  $\tau_b = .866$ ,  $p < .001$ . На база на статистическите резултати се очертава висока степен на съгласие между двата метода за установяване засягане на гръбначен стълб.

Находки	ASIX	ASIC	Разлика	Значимост на разликата Тест на МакНемар	Коефициент на Значимост на Кендал (Sig) (Kendall's tau_b)	
0	30 (75%)	32 (80%)	2 (5%)	.500	.866	.000**
1	10 (25%)	8 (20%)	2 (5%)			
Общо	40 (100%)	40 (100%)	4 (10%)			

\*\* Статистическа значимост при  $\alpha = .01$ ; \* Статистическа значимост при  $\alpha = .05$ .

Таблица 9: Съпоставка между клинично (ASIC) и рентгенографско (ASIX) засягане на гръбначен стълб.

Фигура 8 онагледява високата степен на съгласие между двата метода при установяване засягане на гръбначен стълб.



Фигура 8: Клинично (ASIC) и рентгенографско (ASIX) засягане на гръбначен стълб

## **4.2 ПРОУЧВАНЕ НА ЧЕСТОТАТА И РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ПОДАГРА И НЕЙНАТА ЧЕСТОТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ (ГРУПА 2–N = 95 И КОНТРОЛНА ГРУПА – N = 95)**

### **4.2.1 Клинични индикатори**

Проучени се следните параметри – степента на кожно засягане, изчислено с PASI, наличието на клинични данн за подагра, броят на болезнените и оточни стави, наличието на ентезит.

### **4.2.2 ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИНДИКАТОРИ**

Разгледаха се ехографските данни за подагра – „двоен контур”, „звездно небе”, синовит, хидропс, наличие на ентезит, ерозии, новообразование, ликертови скали за оценка и обективните и полуобективни скорове – CPDAI, DAPSA и PsASon.

Разпределение на болните

- 95 болни с ПсА, от които 43 с подагра и 52 без подагра.
- 95 контроли, от които 10 с подагра и 85 без подагра.

При болните с ПсА със и без подагра са определени стойностите на индексите CPDAI, DAPSA и PsASon.

При болните с ПсА със и без подагра е определена корелацията между стойностите на индексите CPDAI, DAPSA и PsASon.

При болните с ПсА е определена корелацията между наличието на признаци на подагра и степента на кожното засягане (стойностите на PASI).

От 95 болни с ПсА, при 39 липсва кожно засягане (PASI=0). От тях 22 са без и 17 са със признаци на подагра (таблица 10).

Показател	Болни с ПсА (n=95)		Контролна група (n=95)	
	С подагра (n = 52)	Без подагра (n = 43)	С подагра (n = 10)	Без подагра (n = 85)
Клинична оценка				
PASI	4,41	5,19	NA	NA
DAPSA	31,56	22,85	NA	NA
CPDAI	5,38	3,98	NA	NA
Качество на живот				
DLQI	4,27	3,2	NA	NA
HAQ	1,18	0,19	NA	NA
Ултразвуково изследване				
GUESS	8,1	5,6	NA	NA
PsASon	4,7	4,25	NA	NA

Таблица 10: Средни стойности на изследваните показатели

## Резултати

- 1) Резултати от съпоставката на ПсА болни с контролната група относно честотата на признаците на подагра

Резултатите от съпоставката на ПсА болни с контролите относно честотата на признаците за подагра чрез 2X2 Хи-квадрат показват, че признаци за подагра се наблюдават много по-често

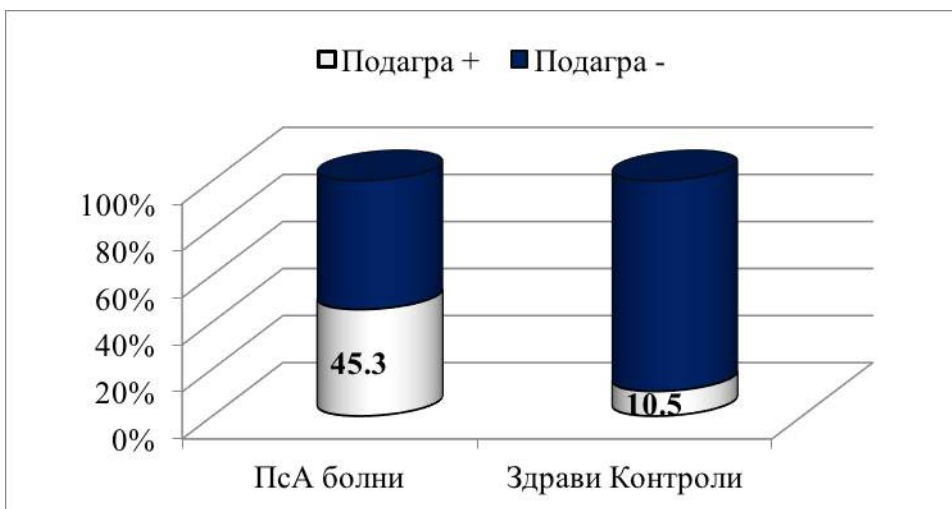
(45,3%) при ПсА болни, отколкото при контролите (10,5 %). Разликата е статистически значима,  $\chi^2$  (df 1) = 24,498,  $p < .00$  (Таблица 11).

Подагра		Група		Хи-квадрат $\chi^2$ (df 1)	Значимост Sig.
		ПсА болни	Здрави контроли		
Липсва (0)	Брой	52	85	28.498	.000**
	%	54,7%	89,5%		
Наличие (1)	Брой	43	10		
	%	45,3%	10,5%		
Общ брой		95	95		

\*\* Статистическа значимост при  $\alpha = .01$ ; \* Статистическа значимост при  $\alpha = .05$ .

Таблица 11: Съпоставката на ПсА болни със здрави контроли относно честотата на подагра

Фигура 9 илюстрира процентната разлика в находките на подагра между двете групи.



Фигура 9: Процентна разлика в находките на подагра между двете групи

## 2) Съпоставяне на ПсА болни с признаци на подагра и на такива без по отношение на CPDAI, DAPSA и PsASon

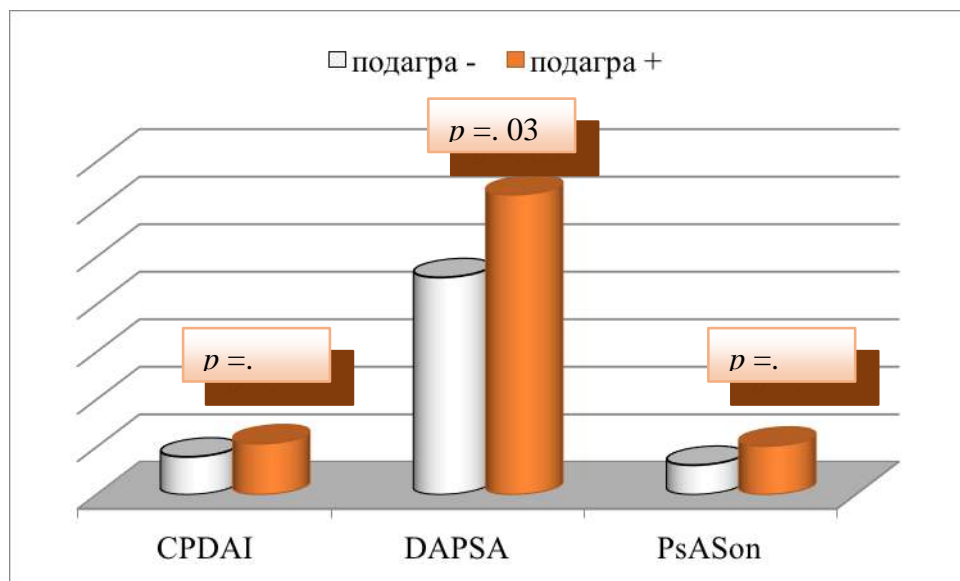
За да се направи съпоставка между ПсА болните с подагра и без подагра по отношение на стойностите на CPDAI, DAPSA и PsASon, е използван т-тест (t-test) за независими извадки, тъй като и трите параметра са измерени по продължителни скали (Ганева, 2016, (6)). Резултатите са обобщени на Таблица 12.

При всички три съпоставки се отчита статистически значима разлика, като по-високи средни стойности се наблюдават при групата с признаци на подагра: CPDAI,  $t(87) = -2,888$ ,  $p = .005$ ; DAPSA,  $t(87) = -2,216$ ,  $p = .03$ ; PsASon,  $t(87) = -2,793$ ,  $p = .006$ .

Параметри	Група	Брой (N)	Ср. ст. (Mean)	Ст. откл. (SD)	t (87)	Значимост (Sig)
CPDAI	ПсА болни без подагра	46	3,98	2,05	-2,888	.005**
	ПсА болни с подагра	43	5,38	2,44		
DAPSA	ПсА болни без подагра	46	22,85	15,53	-2,216	.03*
	ПсА болни с подагра	43	31,56	24,23		
PsASon	ПсА болни без подагра	46	3,11	2,94	-2,793	.006**
	ПсА болни с подагра	43	5,13	3,75		

Таблица 12: Съпоставка на ПсА пациенти със и без признак на подагра относно CPDAI, DAPSA и PsASon

Фигура 10 илюстрира разликите в средноаритметичните стойности между ПсА пациенти с подагра и без признак на подагра.



Фигура 10: Графика на средноаритметичните стойности

### 3) Резултати от корелационните анализи при извадката от ПсА болни между CPDAI, DAPSA и PsASon

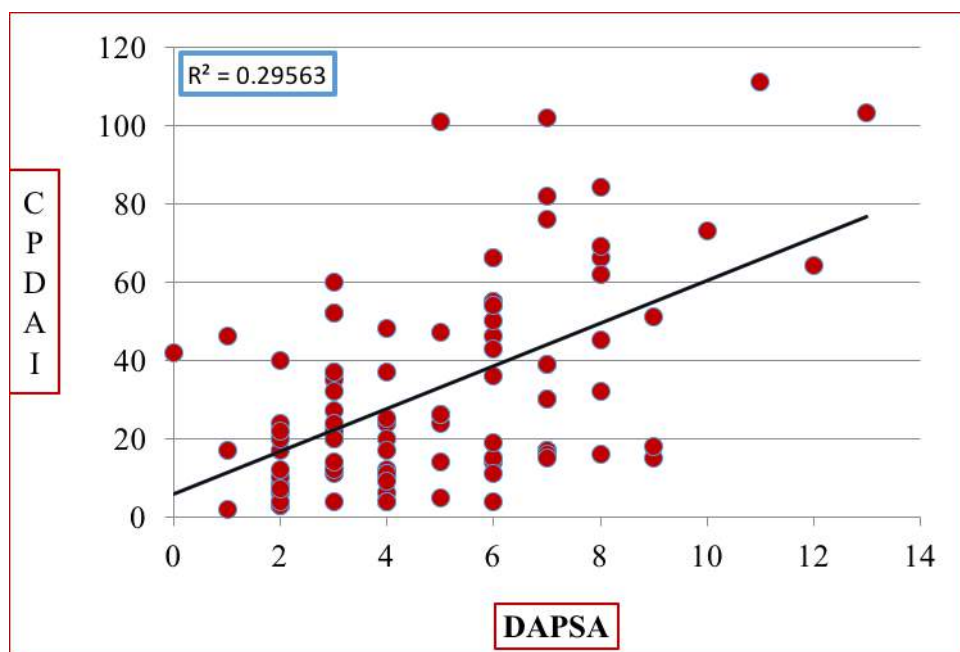
За да се анализира връзката между комбинирания индекс за активността на псориазиса (CPDAI), болестната активност при псориазис (DAPSA) и ехографски комбиниран скор за оценка на възпалителните и структурни патологични промени при ПсА (PsASon), е използван корелационният анализ на Пирсън, който се препоръчва при величини, измерени по продължителни скали (Ганева, 2016, (6)). Резултатите са обобщени на Таблица 13. Между CPDAI и DAPSA съществува значима положителна асоциация,  $r = .543$ ,  $p < .001$ ; а също и между CPDAI и PsASon,  $r = .415$ ,  $p < .001$ . Това означава, че при пациенти с по-висок индекс за активността на псориазиса се очаква да се наблюдават по-високи стойности на болестна активност и повече патологични промени. Между DASPA и PsASon се очертава ниска положителна корелация,  $r = .200$ , която е много близо до статистическа значимост,  $p = .052$ .

Таблица 13: Корелационен анализ между CPDAI, DAPSA и PsASon

		CPDAI	DAPSA	PsASon
CPDAI	Коефициент на	NA	.543**	.415**
	Пирсън			
	Значимост (Sig.)		.000	.000
	Брой		95	95
DAPSA	Коефициент на	.543**	NA	.200
	Пирсън			
	Значимост (Sig.)	.000		.052
	Брой	95		95

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

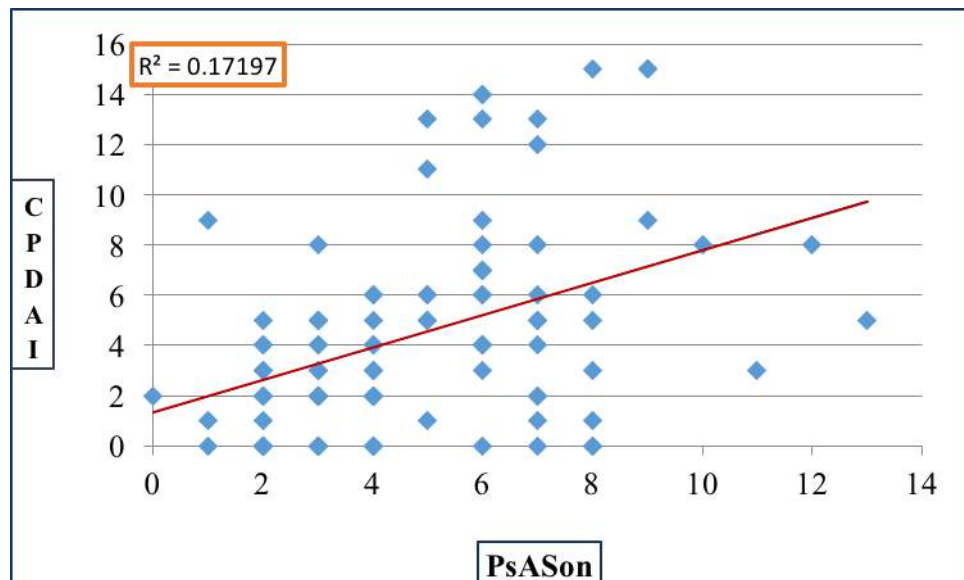
Статистически значимата асоциация между комбинирания индекс за активността на псориазиса (CPDAI) и болестната активност при псориазис (DAPSA) е илюстрирана на Фигура 11. Стойността на коефициента  $R^2 = .2956$  предоставя допълнителна информация за връзката между двете величини. На тази основа може да се направи заключение, че между стойностите на CPDAI и DAPSA съществува приблизително 30%-ва зависимост (Ганева, 2016, (6)).



Фигура 11: Графика на корелацията между CPDAI и DASPA



По подобен начин Фигура 12 отразява зависимостта между CPDAI и PsASon. Стойността на  $R^2 = .172$  е по-ниска от тази отчетена при предишната корелация. Това означава, че около 17% от наблюдаваните патологични изменения могат да се свържат с активността на псориазиса.



Фигура 12: Графика на корелацията между CPDAI и PsASon

- 4) **Резултати от корелационните анализи при извадката от ПсА болни между наличието на признаци на подагра и степента на кожно засягане (PASI).** Връзката между наличието на признаците на подагра и степента на кожно засягане при ПсА пациентите е изследвана чрез корелацията на Спирман, поради съпоставянето на честотна с продължителна величина. Резултатите показват липса на статистически значима асоциация,  $r_s = -.013$ ,  $p = .886$ .

Таблица 14: Корелационен анализ между наличие на подагра и степен на кожно засягане

Спирман $\rho$ (Spearman Rho)		PASI
ПсА болни Подагра	Корелационен коефициент	-.013
	Значимост (Sig. )	.886
	Брой	95

Бележка: Няма статистически значима корелация между наличието на подагра и степента на кожно засягане,  $p > .05$ .

### **4.3 ПРОУЧВАНЕ НА ЧЕСТОТАТА НА ДИАГНОСТИЧНИТЕ КРИТЕРИ ПРИ ПЪРВОНАЧАЛНО ПОСТАВЯНЕ НА ДИАНОЗАТА ПСА И П (ГРУПА 3–N= 38)**

В тази част са представени резултати, отнасящи се до пациенти с псориатичен артрит, които имат установена подагра. Извадката включва 38 от 43-мата болни в тази категория, за които са събрани допълнителни данни. Петима пациенти не са включени поради липсваща информация.

При част от болните, имащи признаци за подагра, е поставена първоначално диагнозата подагра, а впоследствие е доказана диагнозата ПсА. Затова ние ги групирахме като болни с първоначално поставена диагноза псориатичен артрит (ПДПсА) и с първоначално поставена диагноза подагра (ПДП). Извадката е част от голямата група болни (n = 95), анализирана в първа част. Тази извадка дава възможност за по-подробни проучвания по отношение на наличието на признаците на П при пациенти с ПсА.

#### **4.3.1 ЗАБАВЯНЕ НА ПОСТАВЯНЕТО НА ДИАГНОЗА**

Установено чрез наличните клинични и инструментални индикатори, се направи внимателна преоценка на диагнозата.

#### **4.3.2 Клинични индикатори**

Разгледаха се наличието на клинични данни за ПсА и П, наличието на тофи и ананестичните данни за начало на заболяването.

#### **4.3.4 ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИНДИКАТОРИ**

Изследваха се сонографски наличието на ерозии, ентезит, кристали МНУ, „двоен контур”, „звезно небе”

Разпределение на болните

- 38 болни с ПсА и установени признаци на подагра (5-ма от пациентите отпаднаха от проучването)
- Те са разделени на две групи: 21 болни с ПДПсА, т.е. с първоначално поставена Дг ПсА, и 17 болни с ПДП, т.е. с първоначално поставена Дг Подагра, а впоследствие доказана диагноза ПсА (талбица 7).

Определени са:

- закъснението в години на поставяне на диагноза ПсА в двете групи.
- наличието на параметрите типичен подагрозен пристъп, кристали мононатриев урат, тофи и двоен контур в дадена става по отношение на поставена първоначална диагноза.
- връзката по двойки между показателите НУ хиперурикемия и двоен контур в дадена става (DCS), типичен подагрозен пристъп (TGA), кристали мононатриев урат (MNU) и тофи (Tophi) при тези 38 пациенти.
- наличието на ерозии по отношение на поставена първоначална диагноза Подагра или не.
- наличието на ентезит на екстензорното сухожилие по отношение на поставена първоначална диагноза Подагра или не.
- наличието на ентезит на екстензорното сухожилие по отношение на поставена първоначална диагноза ПсА или не.

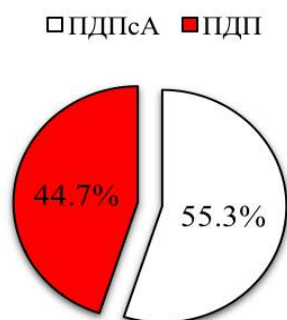
Показател	ПДПсА (n=21)	ПДП (n=17)
Закъснение в Дг (год)	0	17
Типичен подагрозен пристъп	1	10
Кристали МНурат	0	10
Тофи	0	4
Двоен контур	9	13
Наличие на ерозии	2	12
Наличие на ентезит	16	10

Таблица 15: Брой болни и разпределение на признаците за подагра

Резултати:

**1) Съпоставка на болни с първоначално поставена диагноза псориатичен артрит (ПДПсА) и тези с първоначално поставена диагноза подагра (ПДП)**

От общо 38 пациенти 21 са с ПДПсА (55,3%), а 17 имат ПДП (44,7%). Фигура 13 дава процентното разпределение между пациенти с ПДПсА и ПДП.



Фигура 13: Процентно разпределение между пациенти с ПДПсА и ПДП

**2) Резултати относно продължителността на забавянето (DGD) на диагнозата псориатичен артрит при тези с първоначално поставена диагноза подагра (ПДП) и съпоставката им с пациентите, при които не е поставена първоначална диагноза.**

Съпоставка на пациенти с ПДП и без ПДП относно забавяне в диагнозата на псориатичен артрит

Забавянето в диагнозата на псориатичен артрит е изчислено в години, а съпоставката между двете групи пациенти с ПДП и без ПДП е направена чрез кръстосана таблица и теста Хи-квадрат. Резултатите са обобщени на Таблица 8. При 20 от общо 21 пациенти без ПДП няма закъснение на диагнозата и само при един пациент се установява закъснение до 1 година. Обратната тенденция се наблюдава при 17-те пациенти с ПДП, при които само двама нямат забавяне на диагнозата, а при останалите 15 се установява забавяне между 1 и 17 години. Различията между двете групи са статистически значими,  $\chi^2 = 30.646$ ,  $p = .004$ .

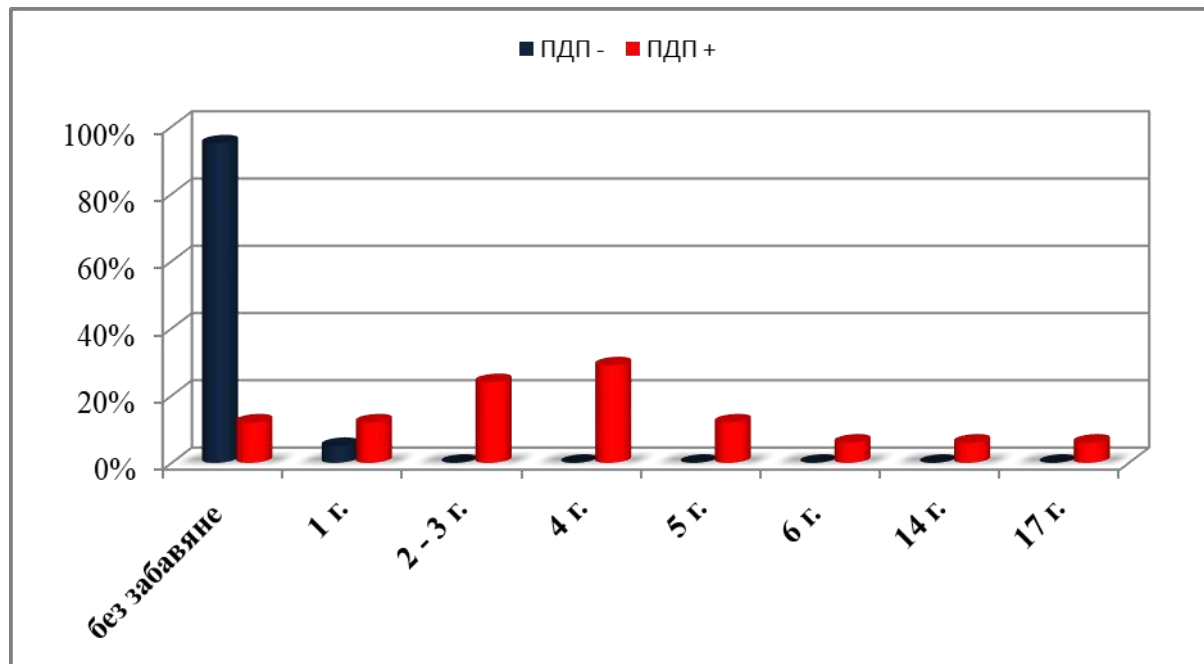
Таблица 16: Кръстосана таблица между пациенти със и без ПДП и закъснение в диагнозата на ПсА

Фигура 14 илюстрира процентните различия между пациентите с ПДП и без ПДП. При групата без

		ПДП		Chi-square	Значимост (Sig)
		Няма	Има		
Закъснение в диагнозата в години				30.646	.004**
○ Няма закъснение	Брой	20	2		
	%	95%	11,7%		
○ До 1 година	Брой	1	4		
	%	5%	23,6%		
○ Между 2 и 3 години	Брой	0	5		
	%	0%	29%		
○ 4 Години	Брой	0	2		
	%	.0%	11,7%		
○ 5 Години	Брой	0	1		
	%	.0%	6%		
○ 6 Години	Брой	0	1		
	%	.0%	6%		
○ 14 Години	Брой	0	1		
	%	.0%	6%		
○ 17 Години	Брой	0	1		
	%	.0%	6%		

ПДП 95% от пациентите нямат забавяне в диагнозата и само при 5% има закъснение от една година. Докато при групата с ПДП само 11,7% от пациентите нямат забавяне, а при останалите 87,3% е отчетено забавяне в диагнозата на псориатичен артрит, както следва: при 23,6% има закъснение до 1 година; при 29% се наблюдава закъснение между 2 и 3 години; при 11,7% закъснението е от 4 години; при 6% от 5 години; при 6% от 6 години; при 6% от 14 години, при 6%

от 17 години. т.е. при 24% от болните поставянето на диагнозата е след 5-тата година от заболяването.



Фигура 14: Забавяне в диагнозата на псориатичен артрит при пациенти със и без ПДП

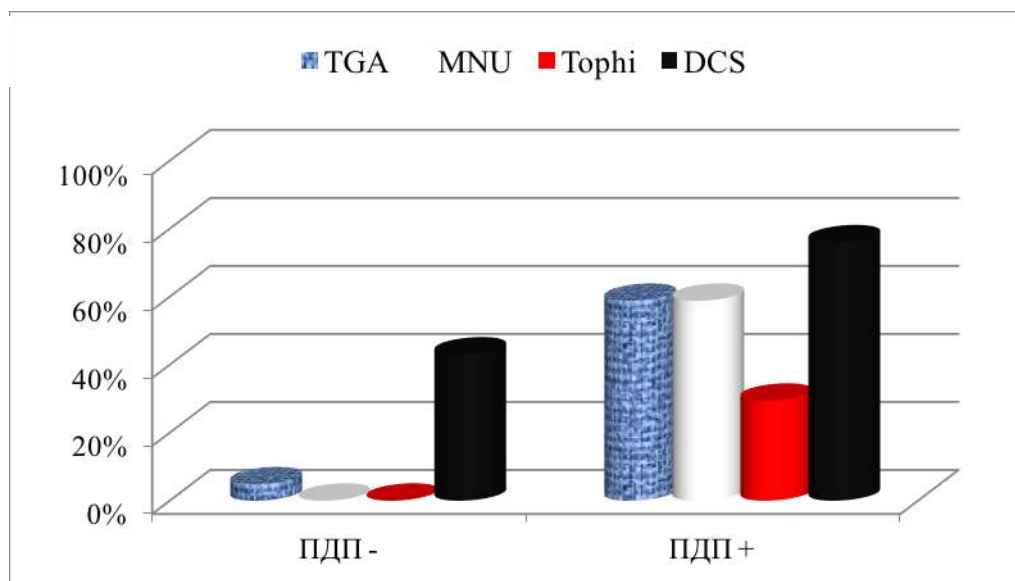
**3) Съпоставителен анализ на болните с първоначална диагноза на подагра с тези без първоначална диагноза по отношение на следните параметри: типичен подагрозен пристъп (TGA), кристали мононатриев урат (MNU), Tophi и двоен контур в дадена става (DCS).**

Тъй като всички четири измервания са направени по дихотомна скала (0 –1), анализът включва непараметричния тест Хи-квадрат и корелацията на Спирман, както се препоръчва в статистическата литература (George & Mallery, 2009). Общо са направени четири анализа с Хи-квадрат и четири корелации на Спирман. Данните са обобщени на Таблица 9. При всички четири съпоставки се отчита статистически значима разлика между болните със и без първоначална диагноза на подагра. TGA се наблюдава само при 1% от групата без ПДП, докато при групата с ПДП процентът е значително по-висок (58,8),  $\chi^2 (1) = 13,350, p < .001$ . Между наличието на ПДП и TGA съществува статистически значима корелация,  $r_s = .593, p < .001$ . Подобна тенденция се отчита при MNU с 0% при пациенти без ПДП и 58,8% при тези с ПДП,  $\chi^2 (1) = 16,765, p < .001$ . Корелацията е също статистически значима,  $r_s = .664, p < .001$ . Аналогично тофи не се наблюдават при пациенти без ПДП (0%), докато при тези с ПДП се отчитат 29,4%. Разликата е статистически значима,  $\chi^2 (1) = 7,112, p = .008$ , както и корелационният коефициент,  $r_s = .433, p = .007$ . Статистически значима разлика съществува относно DCS, въпреки че тя е с по-малка величина.

При пациенти без ПДП се отчитат 43%, докато при тези с ПДП 76%,  $\chi^2 (1) = 4,534$ ,  $p = .035$ . Коефициентът на Спирмън е по-нисък, но е статистически значим,  $r_s = .339$ ,  $p = .038$ . В обобщение на всички четири анализа се очертава статистически значима асоциация между наличието и липсата на ПДП и находките по дадените параметри. Наблюдават по-високи проценти при пациентите с ПДП и по-ниски или напълно липсващи при тези без ПДП.

Параметри	Първоначална диагноза на подагра	Брой на % находки	Хи- квадрат $\chi^2$ (df 1)	Значимост (Sig.)	Спирмън коефициент $r_s$	Значимост (Sig.)
TGA	ПДП -	1 4,8 %	13,350	.000**	.593	.000**
	ПДП +	10 58,8%				
MNU	ПДП -	0 0%	16,765	.000**	.664	.000**
	ПДП +	10 58,8%				
Tophi	ПДП -	0 0%	7,112	.008**	.433	.007**
	ПДП +	5 29,4%				
DCS	ПДП -	9 43%	4,534	.035*	.339	.038*
	ПДП +	13 76%				

Таблица 17: Съпоставка на пациенти с ПДП и липсваща ПДП по параметрите TGA, MNU, Tophi и DCS



Фигура 15: Съпоставка на пациенти с ПДП и без ПДП относно TGA, MNU, Tophi и DCS

#### 4) Съпоставителен анализ между HU (хиперурикемия), DCS, TGA, MNU и Tophi

В този сектор са съпоставени находките, отчетени с HU (хиперурикемия), която доскоро се използваше като основен критерий за поставяне на диагноза, и по-нови показатели, които напоследък са навлезли в практиката, включващи DCS, TGA, MNU и Tophi. Съпоставителният анализ е направен чрез 2X2 кръстосани таблици и теста на МакНамар, тъй като всички величини са измерени с дихотомни скали. Направени са четири съпоставки по двойки като HU участва във всички. Резултатите са изнесени на Таблица 18 и се интерпретират по следния начин: при липса на статистическа значимост се приема, че двата метода дават подобни резултати в диагнозата, докато наличието на статистически значима разлика се тълкува като сериозно разминаване в диагнозите на съпоставената двойка методи. На тази база се отчита, че най-добро е съответствието между HU и DCS, където съществуват различия по отношение на положителните (78% спрямо 58%) и отрицателни находки (26% спрямо 42%), но те не са статистически значими,  $p = .210$ .

При останалите три съпоставки разминаванията с HU са много по-големи и се отчитат значими разлики. Между HU и TGA съществува сериозно разминаване, като с HU са отчетени повече положителни находки (74%), докато с TGA повече отрицателни (71%),  $p < .001$ . Значима разлика съществува между HU и MNU, също със сериозно разминаване, тъй като с HU са отчетени повече положителни находки (74%), а с MNU същият процент отрицателни находки (74%),  $p < .001$ . Това разминаване е още по-голямо между HU и Tophi, като при Tophi отрицателните находки съставляват 87% и само 13% са положителни,  $p < .001$ .

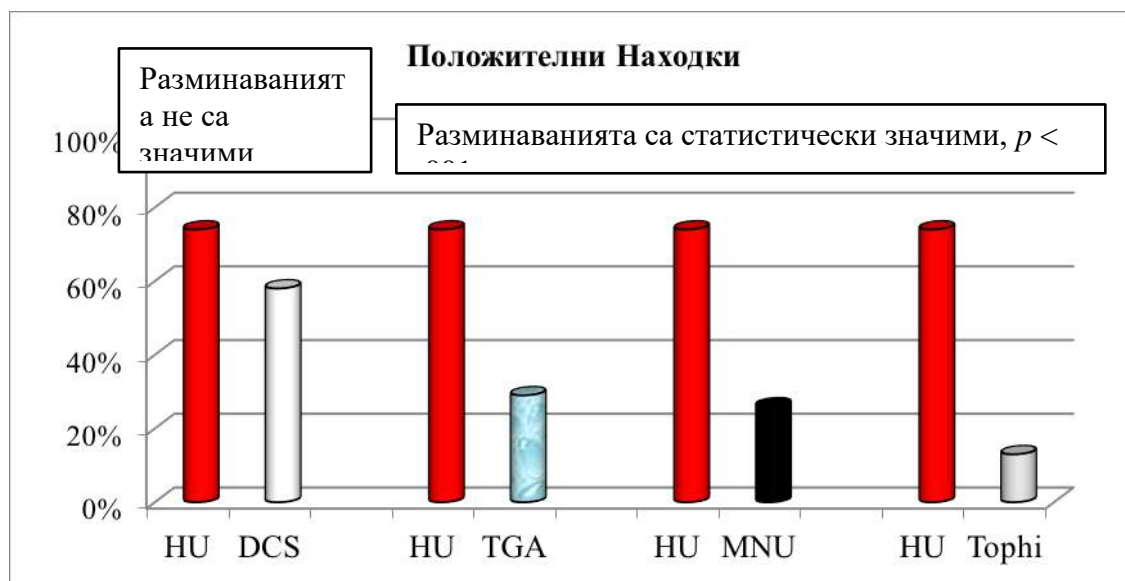


Съпоставки по двойки	Няма	Има	Значимост (Sig)
1. HU	10 (26%)	28 (74%)	.210
	DCS	16 (42%)	
2. HU	10 (26%)	28 (74%)	.000**
	TGA	27 (71%)	
3. HU	10 (26%)	28 (74%)	.000**
	MNU	28 (74%)	
4. HU	10 (26%)	28 (74%)	.000**
	Tophi	33(87%)	

Бележка: Използван е тестът на МакНамар за биноминална дисперсия

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01

Таблица 18: Съпоставка на HU с DCS, TGA, MNU и Tophi



Фигура 16: Съпоставката на HU с DCS, TGA, MNU и Tophi на базата на положителните находки.

##### 5) Съпоставителен анализ на пациентите с ПДП и тези, при които липсва ПДП, по отношение на наличието на ерозии (ER)

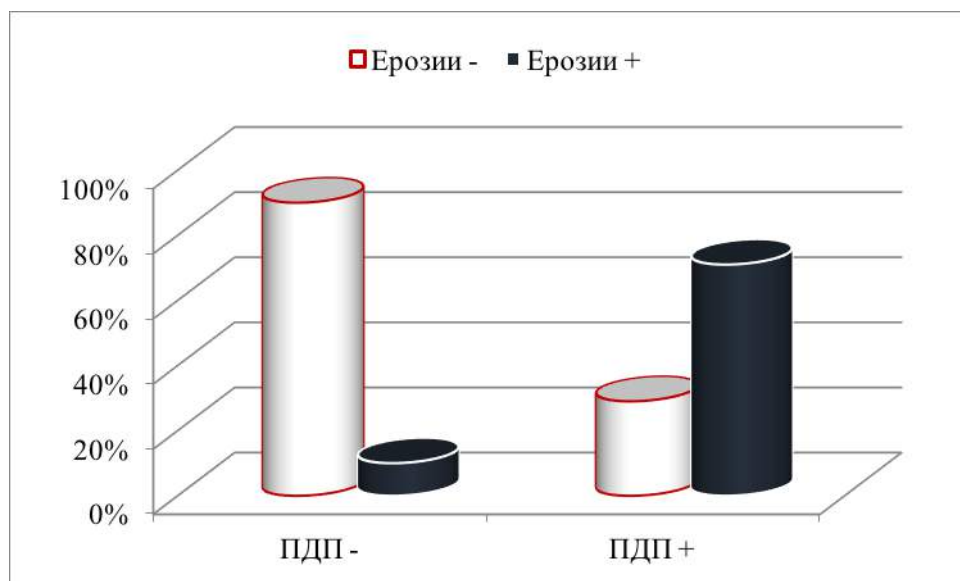
Аналогично на предишни анализи на данни, измерени по дихотомна скала (0 – 1), съпоставката на двете подгрупи пациенти (с ПДП и при които липсва ПДП) е направена чрез 2 X 2 Хи-квадрат (2 X 2 Chi-square), включваща броя пациенти с първоначална диагноза, при които има ерозии и при които не са установени ерозии, както и пациенти без първоначална диагноза на подагра със и без ерозии. Резултатите са отчетени спрямо статистиките от теста Хи-квадрат и корелацията на Спирмън (Таблица 19). При групата без първоначална диагноза на подагра се наблюдава значително по-малък процент на ерозии (29,4%) в сравнение с тази с първоначална диагноза (70,6%),  $\chi^2 (1) = 15,055$ ,  $p < .001$ . Корелационният коефициент на Спирмън показва положителна асоциация от статистическа значимост,  $r_s = .629$ ,  $p < .001$ .

Ерозии		ПДП		Хи-квадрат $\chi^2$ (df 1)	Значимост (Sig.)	Спирмън коефициент $r_s$	Значи мост (Sig.)
		Няма	Има				
Няма	Брой	19	5	15,055	.000**	.629	.000* *
	%	90,5%	29,4%				
Има	Брой	2	12				
	%	9,5%	70,6%				

\*\* Статистическа значимост при alpha = .01; \* Статистическа значимост при alpha = .05.

Таблица 19: Съпоставка на пациентите с ПДП и тези, при които липсва ПДП, по отношение на наличието на ерозии.

Правопропорционалната зависимост между процента на пациентите с ерозии и процента на пациенти с поставена първоначална диагноза на подагра е графично изобразена на Фигура 17.



Фигура 17: Процентни находки на ерозии при пациенти с ПДП и липсваща ПДП

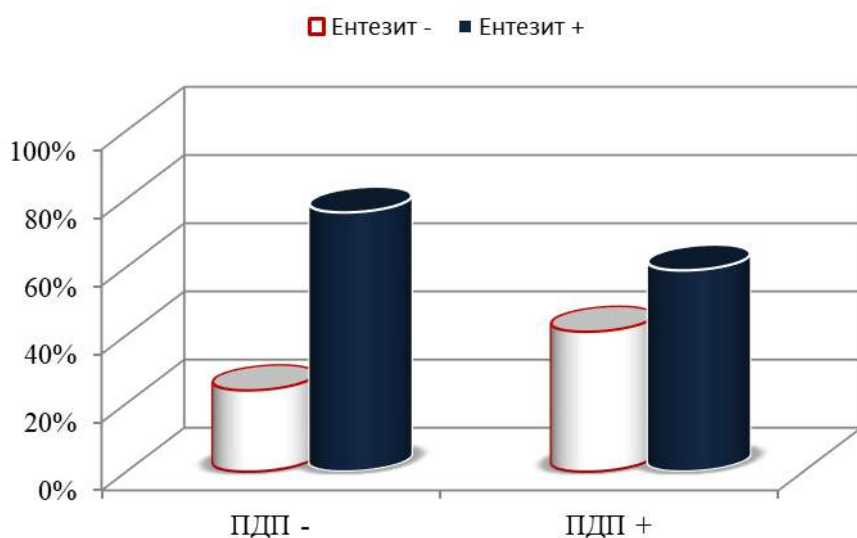
##### 5) Съпоставителен анализ между групата с ПДП и тази, при която липсва ПДП, по отношение на наличието на ентезит (ЕЕ) на екстензорното сухожилие

За анализ на данните е използвана кръстосана таблица, придружена от статистиките Хи-квадрат и корелационния анализ на Спирмън (Таблица 20). Резултатите показват липса на статистически значима разлика между групата с ПДП и тази без, въпреки че при групата без ПДП се установява по-висок процент на ентезит (76,2%), отколкото при групата с първоначална диагноза на подагра (58,8%),  $\chi^2 (1) = 1.311$ ,  $p = .252$ . Корелационният коефициент на Спирмън също показва липса на статистически значима асоциация между наличието на ентезит и първоначална диагноза на подагра,  $r_s = -.186$ ,  $p = .264$ .

		ПДП		Хи-квадрат $\chi^2$ (df 1)	Значимост (Sig.)	Спирмън коефициент rs	Значимост (Sig.)
		Няма	Има				
Ентезит	Няма	Брой	5	7	1,311	.252	-.186
		%	23,8	41.2			
	Има	Брой	16	10			
		%	76.2%	58.8%			

Таблица 20: Съпоставка на пациентите с ПДП и тези, при които липсва ПДП, по отношение на наличието на ентезит

Фигура 17 илюстрира процентното разпределение на наличието и липсата на ентезит при двете групи, без ПДП и с ПДП. Малките процентни разлики не са от статистическа значимост.



Фигура 17: Процентни находки на ентезит при пациенти с ПДП и липсваща ПДП

**б) Съпоставителен анализ на болни с първоначална диагноза на ПСА и тези, при които липсва такава, по отношение на находките на ентезит**

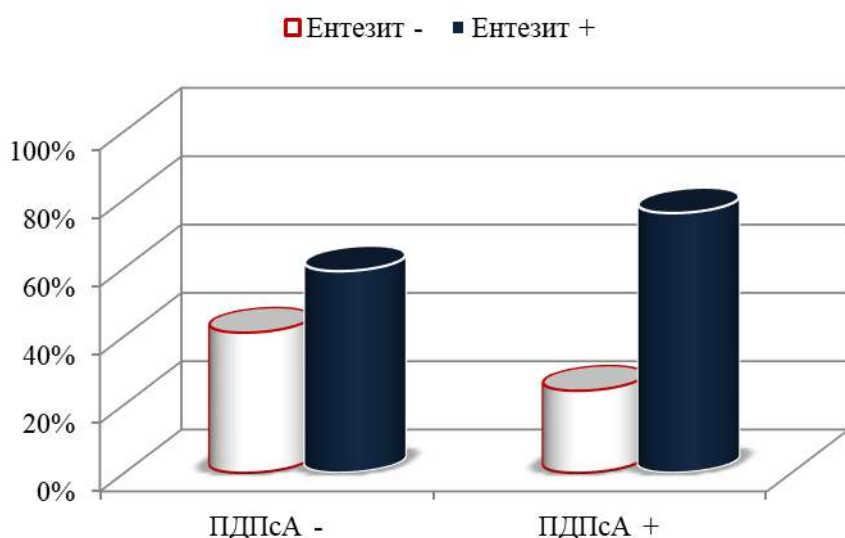
Настоящият анализ е направен аналогично на този за  $\pm$  ПДП групите, като отново е използвана кръстосана таблица, Хи-квадрат и корелацията на Спирмън (Таблица 21). Процентното разпределение на находките на ентезит е противоположно на това при  $\pm$  ПДП групите. По-

конкретно, ентезит се наблюдава в по-висок процент при групата с ПДПсА (76,2%) и в по-нисък процент при тази, която няма първоначална диагноза (58,8%). Както и в предходния анализ, процентната разлика не е статистически значима,  $\chi^2 (1) = 1,311$ ,  $p = .252$ . Корелационният коефициент на Спирмън е нисък и не показва статистически значима асоциация между наличието на ентезит и първоначална диагноза на ПсА,  $r_s = .186$ ,  $p = .264$ .

		ПДПсА		Хи-квадрат $\chi^2$ (df 1)	Значимост (Sig.)	Спирмън коефициент	Значимост (Sig.)	
		Няма	Има					
Ентезит	Няма	Брой	7	1,311	.252	.186	.264	
		%	41,2%					23,8%
	Има	Брой	10					16
		%	58,8 %					76,2%

Таблица 21: Съпоставка на пациентите с ПДПсА и тези, при които липсва ПДПсА, по отношение наличието на ентезит

Процентното разпределение на отрицателни и положителни находки на ентезит при пациенти без първоначална диагноза на ПсА и тези, при които има такава, е илюстрирано на Фигура 18. Както беше упоменато, различията не са от статистическа значимост.



Фигура 18: Процентни находки на ентезит при пациенти със и без ПДПсА

## 5. ОБОБЩЕНИЕ

Псориазисът е заболяване, познато от дълбока древност, за които има много писмени сведения, свидетелстващи за голямата социална тежест на заболяването. Характерно е разпространението му по целия свят, с постепенно нарастваща честота, стигаща до 11,4 % за кавказката раса. [Danielsen K. and al; 2013, (48)], [Warren R, 2016, (131)], [Augustin R. and al, 2009, (26)], [Armstrong A. and al, 2014, (20)]. При него не се наблюдава предилекция по пол и може да се срещне във всяка възраст с пик 20-39 г.в. [Nestle F. et al, 2009, (104)] Днес псориазисно болните се сблъскват с проблеми, свързани със самооценката, отношенията, заетостта и други причини, водещи до понижение на качеството на живота както и редица усложнения както напр. ПсА [Menter A., 2010, (98)], [Camisa C., 2014, (38)]

ПсА е съпътстваща Пс серонегативна спондилоартропатия. Среща от 0,05 до 0,25% в общата популация, а при болните с псориазис тази честота варира от 1,6 до 34,7% в световен мащаб; най-често се засяга кавказката раса – в около 20 % [Brown T. and al; 2015, (36)]. Обикновено кожната форма на заболяването предхожда артрит, но в около 20% от случаите ставното засягане предхожда кожната проява [Cutro M. and al; 2009, (47)].

Едно от най-интересните и дискутирани през последните десетилетия усложнения на Пс и ПсА е вторичната подагра. В българската ревматологична литература до момента няма данни за изследването на признаците на вторична подагра сред болните с ПсА. От миналия век досега са известни много научни съобщения, чийто обект е наличието на връзка между псориазис, псориазисен артрит и подагра. Данните от статиите и проучванията са много противоречиви и някои автори са твърдо убедени в тази зависимост, докато други категорично я отхвърлят. Повечето от данните, които са представени в литературата, взимат под внимание само хиперурикемията като белег за подагра, а при болните с Пс се има предвид само степента на кожното засягане.

Все повечето публикувани данни и все по-нарастващата честота на псориазиса и псориазисния артрит водят до необходимост от по-комплексна и глобална оценка на това заболяване, както и включването на нови диагностични методи като ставната ехография за ранна диагностика и превенция на усложненията. При пациенти с Пс и ПсА ултрасонографското изследване намира все повече своето място както по отношение на ставното засягане, така и при включването на кожата и кожните придатъци.

Това породило интереса за изработването на настоящата дисертация, в чийто ход се установиха допълнителни данни от особен интерес. Такива са субклиничните признаци за ПсА при

болни без артритни оплаквания както и редица случаи на закъснение на правилното поставяне на диагнозата във времето. Това доведе до събиране на допълнителен набор от болни и от по-задълбочена и критична обработка на данните. Поставихме си задача чрез получените резултати да предложим подходящ алгоритъм за правилно ранно поставяне на диагнозата. С предложените от нас скрийнингови методи като рутинно изледване на нивата на ПК, наличието на кристали МНУ в ставната течност, както и превантивното узвършване на МСУС, ние смятаме, че ще се наблюдава повишаване на качеството на живот на болните и понижение на смъртността.

Дисертационният труд обхваща 40 болни с кожна форма на болестта. Излеждаха се 95 болни с доказан ПсА пролежали в УМБАЛ „Каспела” в периода “ между м. април 2014 и м. януари 2017. От тях в отделна група от по-малка извадка подробно се разгледаха 38 болни с признаци на подагра. Излежда се и контролна група от 95 здрави контроли.

В първата група от болни само с кожно засягане проучихме рисковите фактори за възникване на ПсА без налични савни оплаквания. Ние установихме, че рискът от възникването на артрит не зависи от степента на кожното засягане (PASI), но вероятността за висока степен на кожно ангажиране има положителна корелация със свидетелствата за артрит. Това ни дава основание да смятаме, че сама по-себе си степента на дермалното засягане не е основен предиктор за възникване на артрит или вторична подагра. Цялостното възпаление на организма играе роля за бързата прогресия на заболяването и ранното възникване на усложненията. От тези находки следва, че скрийнинг на пациентите трябва да се провежда периодично, независимо от размера на кожното включване.

Отрихме статистически значима връзка между стойностите на PEST въпросника и наличието на нокътни промени, което свидетелства за тясната връзка между нокътната увреда и риска от развитие на ПсА. Много автори също потвърждават това твърдение. Wright още през далечната 1956 г. потвърждава, че ноктите са засегнати в много по висока степен при ПсА, отколкото само при кожната форма на заболяването. [Wright V; 1956, (122)]. През 2009 Wilson установява, че нокътното засягане е предиктор за бъдещото развитие на ПСА.

Ash и McGonagle обсъждат т.нар нокътно-сухожилен комплекс, при който нокътната увреда е индикатор за наличието [на ентезит. Наличието на ентезитни промени се смята като вече наличен ПсА. [Ash Z and al; 2012, (24)], [McGonagle D and al., 2009, (96)]

За тази цел владенето на ултрасонографията като инструментален метод за изледване не само на стави, но и на ентезите както и на ноктите, може много да помогне на опитния ревматолог за откриване на субклинично неизявения артрит.

Обект на интерес на дисертационния труд беше оценката на ставната ехография като надежден метод за установяване на ранните артритни промени.

През 2011 година Gandjbakhch and al изучават наличието на ентезопатия и синовит при 60 човека с кожен П и 60 контроли, изследвайки ги с PD ехографски метод. Те откриват, че честотата на засечения синовит при болните е 3,2 % спрямо 1,2 % при контролите и 7,4% ентезитно засягане при пациентите, докато контролите не показват такива промени [Gandjbakhch and al, 2011, (65)]. Ние откриваме статистически значима разлика между клиничните и УЗ данни за наличие на ентезит – 12,5% с PD, а с GS – 10%. При изследването за наличието на синовит статистическата обработка сочи по-добри резултати с УЗ метод, 17,5% с PD, а с GS – 10%. Тази по-висока честота ни отдаваме на използването и на GS техника, а не само засичане на PD сигнали. Ние смятаме, че нашите резултати са съпоставими със световната литература, тъй като съществуват множество доклади за високата чувствителност и специфичност на ставната ехография при болни с псориазис.

В едно проучване от 1999 г. Bäckhaus and al доказват, че чувствителността на ехографията за диагностициране ПсА е подобна на тази на магнитния резонанс [Bäckhaus and al, 1999, (27)]. Използването на високочестотни трансдюсери (10 MHz или повече) осигурява висока пространствена разделителна способност на ставния апарат и около ставните структури. В статия, публикувана през 2002 г., Falsetti and al сравняват превалирането на сонографските характеристики на дисталната част на залавното място на ахилесовото сухожилие при пациенти с ПсА спрямо болни с РА. [Falsetti and al, 2003, (55)]. Те разглеждат 40 пациенти от всеки вид и контролна група от 18 здрави индивиди. По време на изследването само при 17 от 40 пациенти с ПсА са налични псориазични кожни лезии; в останалите са били засегнати само ноктите. Разпространението на последния е значително по-високо при групата с ПсА (45% срещу 7,5% при ревматоиден артрит). Тези данни потвърждават, че ентезитът може да бъде самостоятелна проява на възпалението при ПсА, докато при РА никога ентезитът не е единствената находка. Промените, наблюдавани в двете групи, също са доста специфични: при РА преобладават признаците на синовииално възпаление (оток, задебеляване, фокусна хипоехогенност), докато ентезитните оплаквания са по-характерни за ПсА. През 2003 г. De Simone and al сравняват сонографии на ахилесовото сухожилие при 59 пациенти с псориазични плаки и 50 здрави доброволци в опит да се идентифицира корелация между клиничните и ехографските признаци. Анализът на резултатите от тях заключава, че аномалии в ахилесовите сухожилия не могат да се изключат, дори и при липса на клинични прояви. 35 от 59-мата пациенти с Пс (59,3%) са имали ехографски данни за аномалии в това сухожилие, но при повече от половината от тези случаи (22/35, 62,9%) ентезитът не е изявен клинично. Авторите заключават, че ехографското изследване на ахилесовото сухожилие трябва да се извършва периодично при пациенти с Пс дори ако няма клинични признаци на артрит [De Simone and al, 2003, (51)]



През 2005 г. G. De Filippis and al [De Filippis G and al, 2005, (49)] съобщават своя опит в проучване на 24 пациенти с Пс без ставни оплаквания. Те разглеждат инсерциите на двете ахилесови сухожилия и на всички флексори и екстензори на пръстите на двете ръце. Като контроли те проучват 14 пациенти с добре изявен и диагностициран ПсА. Най-важната разлика, която те наблюдават, е присъствието на ехографски изменения, включващи ентезити при 33% от пациентите с Пс. През 2013 година F. Bandinelli and al преценят, че ентезитното участие е честа и отличителна черта на ПсА и често е недостатъчно добре диагностицирано. Целта е да се изследват с помощта на УЗ ентезитните увреждания по долните крайници при пациенти с ранен ПсА. 92 пациенти с ранен ПсА (с продължителност на симптомите по-малко от 1 година), диагностицирани според критериите на CASPAR, са изследвани последователно с GUESS и PD чрез сканиране на ентезите на долните крайници (квадрицепс, пателарно, ахилесово сухожилие и плантарна фасция). Пациентите са клинично изследвани чрез палпация на характерните за ентезити места, направени Maastricht Enthesitis Index (MASES) и PASI. Извършено е сравнение между GUESS и PD с други клинични показатели, характерни за РПсА (продължителност на симптомите, болка и сутрешна скованост, визуална аналогова скала [VAS], оценка на здравето и др. въпросници). Всички пациенти са имали GUESS > 1 и 40,2% и показват положителен PD сигнал на ентезите. GUESS и PD не корелират с MASES, PASI и другите клинични характеристики. Не са открити значителни разлики в GUESS и PD между положителни или отрицателни констатации на MASES и PASI. Авторите заключават, че УС открива субклинично включване на ентезитите при РПсА, независимо от клиничните симптоми при медицинския преглед.

Ние сравнихме клиничните и Ро-находки. Между тях съществува висока степен на съгласие, което прави двата метода еднакво надеждни. Открихме и наличие на корелация между нокътното включване и стойността на PEST въпросника.

Всички получени резултати използвахме, за да съставим препоръки за ранно откриване на артритното засягане на ставите при Пс и навременното откриване на вторична подагра. Те включват анамнестични, клинични, лабораторни и най-вече инструментални методи. Ние смятаме, че всеки образен метод в допълнение с останалите дава един надежден алгоритъм за установяване на навременната диагноза и започването на своевременно лечение.

При изследването на признаците на подагра при болните с Пс, ние установихме, че при тях в най-висок процент се наблюдава наличието на ХУ – 65%, което е важно да бъде използвано като рутинен метод за превенция на ранното настъпване на усложненията. Тези резултати са по-високи в сравнение с инесените до момента литературни данни, според които ХУ се среща между 30 и 50 % от болните. [вж. Herrmann F.;1930, (73)], [Steinberg A. and al; 1952, (122)]; [Lea W and al; 1958, (88)]; [Kaplan H, 1960, (80)]. Наложително е да се обърне внимание на давността на литературната

справка, която ние смятаме за неточна поради това, че днес все повече се мисли за нивата на ПК при Пс и ПсА и много дерматолози и ревматолози я изследват рутинно. В по-новите проучвания, използвайки по-сложни статистически анализи, се наблюдава 4 пъти по-висок риск от развитие на подагра спрямо здравата популация както и некократно по-често наличие на ХУ. Merola J and all; 2014, (99)]; [Gisoni P and al; 2014, (66)].

Анализирайки групата с 95 болни с ПсА, ние доказахме, че наличието на признаци на подагра при болните с псориатичен артрит е с много по-висока честота в сравнение с контролната група – съотв. 45,3% срещу 10,5%. Тези резултати се доближават до тези в световната литература. По-високият процент, който установяваме, смятаме, че се дължи на това, че съобразявайки се с новите класификационни критерии на ACR/EULAR от 2015 година, ние взимаме предвид не само наличието на хиперурикемия, а и на останалите признаци – наличието на МНУ кристали, тофи, типичен подагрозен пристъп и т.н. През 1952 г. Steinberg and al съобщават, че 47 (48%) от 98 мъже и 19 (27%) от 74 жени с Пс имат увеличени нива на серумната ПК. Техните критерии за хиперурикемия са стойности над 6 мг % при мъже и над 5 мг % при жените. [Steinberg and al. 1952; (122)]. През 1958 г. Lea and al отчитат, че при група от 17 псориатично болни (9 жени и 8 мъже), сравнени с контролна група от 23 (7 жени и 16 мъже), няма значима разлика в нивата на ПК чрез изследване със урикасен метод и УВ спектрофотометричен анализ, които самите автори отчитат като неспецифични и препоръчват по-нататъшни прецизни изследвания. [Lea and al; 1958; (88)]. E. Arthur и сътр. съобщават, че хиперурикемия се среща при около 30 – 40 % при болни с ПВ и ПсА чрез инкорпориране на болни с изотопна ПК. [Arthur E. and al; 1961 (23)]

M. Ashishkumar and al разглеждат 50 пациенти с псориазис и 50 здрави контроли с цел да потвърдят или отхвърлят връзката между хиперурикемия и псориазис, както и активността на кожното заболяване и вторичната подагра. Те откриват, че няма корелация между нивото на хиперурикемията и PASI. При пациентите с PASI < 10 нивото на Х е  $5,46 \pm 1,5$ , а при тези с PASI > 10 –  $5,42 \pm 2,2$ . В здравите контроли нивото на Х е  $5,7 \pm 0,57$ . Авторите признават като основен недостатък на проучването си малкия брой болни, отдавайки като основна причина за повишените нива на ПК прехранването и генетичната предиспозиция. [Ashishkumar; 2013; (25)]. При оценка на кожното засягане с PASI в нашето проучване ние също не откриваме статистическа значимост между двете величини, което води до извода, че не само кожното засягане и активността му водят до риск от развитие на вторична подагра, но голямо значение има и системната активност на заболяването.

Много малко от авторите разглеждат и болни с вече установен ПсА. Bruce and al през 2000 година провеждат кохортно проучване с цел да се определи връзката между степента на кожното

включване и нивата на ПК при пациенти с ПсА в рамките на 8 години. Той доказва, че в 20 % (55 от 265 участници) от случаите има наличие на повишени стойности на ПК в серума, като стойността на PASI няма определяща роля за възникването на хиперурикемията. [Bruce I; 2000; (37)]. Choi and al през 2004 докладват за повишени нива на ПК, които са свързани с повишената активност на псориазиса. Те също изказват предположението, че хиперурикемията се дължи на повишен пуринов метаболизъм, свързан с ускорения епидермален разпад. Те докладват не само за наличието на връзка между двете заболявания, но и по-висока честота при псориаитично болни с вече наличен псориаитичен артрит. [Choi and al; 2004 (42)]. Тези данни корелират с данните от нашето проучване.

Интересна наша находка, която ние не намерихме в описаната до момента литературата, е ненавременното установяване на коректната диагноза ПсА. В 44,7% от болните първоначално поставената диагноза е именно усложнението подагра, а впоследствие при внимателен оглед и задълбочени изследвания диагнозата е коригирана на псориаитичен артрит с различно забавяне във времето, откъдето се наложи и оценка на забавянето на диагнозата по години. Забавянето на диагнозата възлиза на 48,12 месеца, което е 4,01 години от началото на оплакванията. В най-голям брой от болните забавянето е между 2-та и 3-та година (29%), а след 5-тата година забавяне има при 25 % от извадката, като е необходимо да се подчертае, че в отделни случаи забавянето достига до 14 и 17 години. С цел да улесним правилното постяване на диагнозата, ние изследвахме типичните отличителни характеристики на двата вида артрит – псориаитичен и подагрозен, а именно наличието на ентезитни промени при ПсА и типичните ерозии, срещани при подагра. Направихме статистическа обработка на данните, за да се насочи вниманието на ревматолога към това, кои находки с помощта на ултрасонографията и рентгенографията могат да помогнат за коректна диагноза и предотвратяване на неправилното лечение на пациентите. Ние установихме, че при 29,4% (N = 12) от болните с поставена първоначално диагноза подагра не се наблюдават типичните подагрозни ерозии по засегнатите стави, докато при 58,8% (N = 10) от болните с подагра се наблюдава наличие на ентезит на екстензорните сухожилия, което е характерна типична проява за псориаитичния артрит.

В наличните до момента проучвания в литературата ние не открихме такива, които да изледват все по-широко навлизащите в ревматологичната световна практика т.нар комбинирани скорове, приложени спрямо честотата на възникването на усложненията. Ние взехме предвид освен стойността на PASI и CPDAI, DAPSA и PsASon скоровете за оценка на цялостната активност на заболяването по отношение на кожната и ставна форма. Открихме, че при пациентите с по-високи стойности на комбинираните клинични и ехографски скорове (CPDAI, DAPSA и PsASon) рискът от

възникване на вторична подагра е по-висок. При сравнението на отделните сложни скорове най-силна асоциация имат CPDAI и ехографския скор (PsASon), корелиращи с активността на заболяването. Това прави CPDAI по-добър метод спрямо DAPSA за клинична оценка на активността на заболяването.

В литературата няма данни за проследяване на болни относно другите признаци на подагра, заложи в новите класификационни ACR/EULAR критерии. Затова ние задълбочено и целенасочено изследвахме наличието на двоен контур, тофи, установяване на мононатриевоуратни кристали от тофа или синовиална течност при болните с установен ПсА.

През 2010 г. при публикуването на препоръките относно терминологията и диагностика на калциевопирофосфатните отлагания, Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR) CPPD Task Force признава важната роля на УЗ и неговата чувствителност и специфичност, подобно на рентгеновите снимки, които са считани за златен стандарт за диагностиката на заболяването.

Американският колеж по Ревматология (ACR) 2012 г. при публикуването на препоръките за лечение на подагра също споменава ултразвука сред новите подходи за засичане на патологични промени при ранни етапи на заболяването, когато рентгеново изследване не е възможно. Naredo and al. през 2014 година доказват високата чувствителност и специфичност (съответно 85% и 83%) на ставната ехография за установяване на наличието на двоен контур в колянна, радиокарпална или тибιο-таларна става, което го прави важен диагностичен белег за ранно откриване на това усложнение. [Naredo and al; 2014, (103)]. Ние установяваме, че при 57% (N = 22) от болните се наблюдава двоен контур на колянна става, и смятаме, че това е важен признак, който трябва да се търси целенасочено при прегледа на псортиатично болните дори без други анамнестични признаци в подкрепа на подагра. От направените сравнителни анализи при хиперурикемия в най-висока степен се наблюдава наличието на двоен контур. От тези находки отново изпъква важната роля на ставната ехография за ранно установяване на вторична подагра.

Всички получени резултати ни помогнаха да затвърдим досегашните изнесени литературни данни относно рисковите фактори за развитие на ПсА и честотата на вторичната подагра при Пс и ПсА. Те ни разкриха и много нови данни за досегашния начин на работа и неговите недостатъци. Установихме се, че степента на кожно засягане не е основния и единствен предиктивен фактор за развитието на ПсА и вторична подагра. Доказахме, че наличието на нокътно засягане е много силно свързан със риска от развитието на ставно засягане. Установихме сериозно забавяне на поставянето на диагноза в рамките на 4 години, което е много сериозен алармиращ фактор за нуждата от съвременни алгоритми за диференцирането на ПсА от П. Такива са рутинното изследване на стойностите на ПК в кръвта както и извършване на ставна ехография дори при липса на ставни оплаквания на болните.

## 6. ИЗВОДИ

1. Рискът от възникването на артрит не зависи от степента на кожното засягане, т.е. скрининг на пациентите трябва да се провежда периодично, независимо от размера на кожното включване. Открихме, че по-високите стойности на PEST въпросника отговарят на по-високо PASI, т.е. колкото повече анамнестични данни за артрит има, то вероятността да има по-тежко кожно засягане е по-голяма. Ние открихме и наличие на значима корелация между нокътното включване и стойността на PEST въпросника.
2. При пациентите само с кожна форма на заболяването най-голямо значение има наличието на установените повишени стойности на пикочна киселина.
3. Ние установяваме подобрене на диагностицирането на синовит и ентезит, използвайки ставната ехография в сравнение с клиничните методи. Между клиничните и Ро-находки има висока степен на съгласие, което прави двата метода еднакво надеждни.
4. Рискът от развитие на подагра е четири пъти по-висок при болни с Пс и ПсА в сравнение със здравата популация.
5. В голям брой от болните се откри, че първоначално поставената диагноза подагра, е коригирана на псориатичен артрит с различно забавяне във времето. В най-голям брой от болните забавянето е между 2-та и 3-та година като се наблюдава и значителен процент на закъснение след 5-тата година.
6. Установи се, че тежестта на заболяването има определящ ефект върху риска от развитие на вторична подагра като в по-голяма степен корелират CPDAI и PsAson.
7. При сравнение на различните признаци за подагра, съгласно новите класификационни критерии на ACR/EULAR 2015 година, се установи че освен хиперурикемията във висока честота се открива и наличието на двоен контур в дадена става. Това го прави надежден метод за оценка на риска от възникване на подагра. Ние открихме също, че в значителна част от болните с поставена първоначално диагноза подагра не се наблюдават типичните ерозии по засегнатите стави, докато в голям процент има наличие на ентезит на екстензорно сухожилие - характерна типична проява за псориатичния артрит.

## **7. ПРИНОСИ**

### **7.1. ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ:**

1. За първи път в България е направено проучване за честотата на хиперурикемията и другите валидирани признаци за установяване на подагра при пациенти с псориазис и псориаатичен артрит.

### **7.2. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР, ОРИГИНАЛНИ ЗА БЪЛГАРИЯ**

1. Потвърждаване на високата корелация на псориаатичен артрит с вторична подагра
2. Сравнение между клиничните комбинирани скорове за оценка на активността на псориаатичен артрит и ехографския комбиниран скор, както помежду им, така и при наличието на вторична подагра. Степента на кожното засягане сама по себе си не е решаващ фактор за възникването на подагра, а системното възпаление на организма играе тази най-важна роля.
3. Направи се оценка за честотата и продължителността по години по отношение на забавянето на установяване на диагнозата псориаатичен артрит при болни с първоначално установена диагноза подагра.
4. Наличието на двоен контур е важен ранен, много чест признак за подагра, като той силно корелира с хиперурикемията и трябва да се търси активно при болните с псориазис и псориаатичен артрит.
5. Направи се оценка на възможността за субклиничен ентезит и синовит при болни само с кожна форма на заболяването и се определи рискът от развитие на псориаатичен артрит.
6. Направи се сравнение между клиничната, рентгенографската и ултрасонографска оценка на ставите и се доказва високата надежност на ставната ехография в сравнение с другите методи при болни с неклинично изявен псориазис.
7. Нокътното засягане, изчислено с NAPSI, се очертава като важен предиктор, който насочва вниманието на лекуващия лекар за евентуално започване на артрит.
8. Наличието на хиперурикемия в серума и двоен контур в дадена става са ранни признаци, които се наблюдават при болните без оплаквания от страна на ставния апарат.

### **7.3. Приноси с практическо-приложен характер:**

1. За първи път в България са използвани комбинирани скорове за оценка на активността на псориазиса и псориатичния артрит.
2. За първи път е използван специален ехографски комбиниран скор за оценка на активността на псориатичния артрит.
3. За първи път се използва оценка на болните спрямо новите актуални класификационни критерии за подагра на ACR/EULAR, включващи както клинични, така и инвазивни и образни методи като ставната ехография.
4. Наличието на хиперурикемия и двоен контур трябва да се изследва задължително при пациенти с псориазис и псориатичен артрит наред с останалите клинични и образни методи като алгоритъм за ранно откриване на подагра при пациенти с псориатичен артрит.

## 8. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

на д-р Мина Данева

редовен докторант в Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

научен ръководител: Проф. Ан. Баталов, дм

проф. д-р Христо Добрев, дм

№		I	ПУБЛИКАЦИИ В РЕФЕРИРАНИ МЕЖДУНАРОДНИ И БЪЛГАРСКИ СПИСАНИЯ
	ДИСЕРТАЦИЯ	1	Mina I. Ivanova, Rositsa Karalilova, Zguro Batalov. Psoriasis, psoriatic arthritis and secondary gout.  Journal of IMAV 2018, 24 (2): 1972-1977. (e-ISSN: 1312-773X)
	ДИСЕРТАЦИЯ	2	М. Иванова, Р. Христова, М. Желязкова, Р. Каралилова, А. Маринков, А. Баталов. Псориазис, псориагичен артрит и риск от вторична подагра.  Medical. 04.2016, 28: 60-62.
	ДИСЕРТАЦИЯ	3	М. Иванова, Р. Христова, Ж. Пешев, Р. Каралилова, В. Попова, А. Баталов, М. Краева. Псориазис – псориагичен артрит или вторична подагра.  Ревматология 2016, 3: 37-46. (ISSN: 1310-0505)



### **УЧАСТИЯ НА НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА**

1. М. Иванова; С. Джамбазова; Ан. Баталов. Висококачествена ултрасонография на нокти при псориазичен артрит. Годишна национална конференция по Ревматология с международно участие. 14-17. Май.2015 год. Златни пясъци. Постерна сесия. Резюме. Р4
2. Mina Ivanova, Anastas Batalov, Zhivko Peshev. Psoriatic arthritis and underlying secondary gout. 4<sup>th</sup> World Psoriasis and Psoriatic arthritis conference 2015. July 8-11.2015. Stockholm, Sweden. P024
3. М. Иванова. Ал. Маринков, А. Баталов. Субклиничен ентезит при пациенти с псориазис без ставни оплаквания. Национална конференция по ревматология 11-14. Май.2017, гр. Ахелой. Резюме – постерна сесия
4. Згуро Баталов, Мина Иванова, Тодор Ставракев, Ралица Кондарева, Ангел Балинов, Георги Николов, Невена Илиева, Благовест Петров. Мускулоскелетната ултрасонография като диагностичен метод при пациенти с подагра „Наука и младост” 2016; ISSN 1314-9229

## 9. Приложения

### 1. Клинични таблици и скорове

#### Приложение 1

#### Модифицирани критерии на CASPAR

Кожа	Стави	Лабораторни показатели
<ul style="list-style-type: none"><li>• Псориазис (2т.)</li><li>• Анамнеза за псориазис (1т.)</li><li>• Фамилна обремененост (1т.)</li><li>• нокътна дистрофия (1т.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Настоящ дактилит или дактилит в миналото диагностициран от ревматолог (1т.)</li><li>• Околоставни нови костни образувания (1т.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ревматоиден фактор – отр. (1 т.)</li></ul>

#### Приложение 2

#### ACR/EULAR класификационни критерии за подагра 2015 год.

ACR/EULAR класификационни критерии за подагра 2015 год.	Категория	Точки
1: Включващ критерий	Най-малко 1 епизод на подуване и болезненост в периферна става или bursa	
2. Достатъчен критерий	Наличие на МНУ кристали в синовиална течност от кристали или bursa и/или тофа	
3. Критерии (прилагат се, когато достатъчният критерий липсва):		

**Клинични:**

<b>1. Локализация на засегнатата става или bursa по време на симптоматичния епизод</b>	- Глезен или среднотарзални стави (като моно или олигоартрит без вкл. на 1 МТФ става)	1 2
	- Вкл. на 1 МТФ става (като част от моно или олигоартрит)	1 2
<b>2. Характеристика на епизода</b>		
. еритем над засегнатата става	- 1 х-ка	3
. не може да се понесе допир или натиск на засегнатата става	- 2 х-ки	1 2
. затруднение при ходене или невъзможност за използване на засегнатата става	- 3 х-ки	
<b>3. Времева характеристика на епизода (наличие на повече от 2, независимо от възпалителната х-ка)</b>	- Един епизод	-4
	- Повече от един епизод	2 3
. максимална болка до 24 часа		4
. отзвучаване на симптомите до 14 дни		-2
. пълно отзвучаване в между пристъпния период	- налични	
<b>4. Клинични данни за тофа (течащи или тебеширено подобни подкожни възли, често с надлежаша васкуларизация с типична локализация: стави, уши, сухожилия; др)</b>	- <4 mg/dL (<0,24 mmol/L)	
	- 6-<8 (0,36-<0,48)	
	- 8-<10 ( 0,48-<0,6)	
	-	
	- >-10 (>-0,6)	
<b>Лабораторни</b>		
- Серумна ПК ( измерена с урикасен метод по време, когато пациентът не е получавал урато понижаваща терапия и е била повече от 4 седмици от началото на епизода)	- Негативен	

- Анализ на синовиалната течност от става или бурса		
<b>Образни</b> - Образни данни за наличие на уратни отлагания в става или бурса (УЗ доказателство за двоен контур) - Образни данни за ставна увреда свързани с подагра	- Наличен	4
	- наличен	4

### Приложение 3

#### PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

Plaque characteristic	Lesion score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
<b>Erythema</b>	0 = None				
<b>Induration/Thicknes s</b>	1 = Slight				
	2 = Moderate				
<b>Scaling</b>	3 = Severe				
	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A).					

#### Lesion Score Sum (A)

Percentage area affected				
<b>Area Score (B)</b> <i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>				

<b>Area score</b>	<b>Head</b>	<b>Upper Limbs</b>	<b>Trunk</b>	<b>Lower Limbs</b>
-------------------	-------------	------------------------	--------------	------------------------

0 = 0%

1 = 1% - 9%

2 = 10% - 29%

3 = 30% - 49%

4 = 50% - 69%

5 = 70% - 89%

6 = 90% - 100%

Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).

### Subtotals (C)

Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs.

Body Surface Area	x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
<b>Totals (D)</b>				

Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.

PASI Score =

## Приложение 4

### Health Assessment questionnaire (HAQ)

HAQ – Health Assessment questionnaire				
<b>В този раздел бихме искали да научим как болестта ви влияе върху способността ви да функционирате всеки ден</b>				
<b>Моля отбележете отговора, който най-точно описва какво обикновено сте могли да правите ПРЕЗ ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА</b>				
<u><b>ОБЛИЧАНЕ И ГРИЖИ</b></u>	<u><b>БЕЗ НИКАКВО</b></u>	<u><b>С ИЗВЕСТНО</b></u>	<u><b>С МНОГОГОЛЯМО</b></u>	<u><b>НЕ МОГА</b></u>
	затруднение	затруднение	затруднение	да го направя
<u><b>ЗА ВЪНШНИЯ ВИД</b></u>				
Можете ли да:				
- Да се обличате сами включително да си връзвате връзките на обувките и да се закопчавате	.....	.....	.....	.....
- Да си имате косата	.....	.....	.....	.....
<u><b>СТАВАНЕ</b></u>				
Можете ли да:				
- Ставате от обикновен стол	.....	.....	.....	.....
- Да лягате и ставате от леглото	.....	.....	.....	.....
<u><b>ХРАНЕНЕ</b></u>				
Можете ли да:				
- Да си нарежете месото в чиния	.....	.....	.....	.....
- Да вдигнете пълна чаша до устата си	.....	.....	.....	.....
- Да отворите нова картонена кутия с мляко	.....	.....	.....	.....
<b>Моля отбележете отговора, който най-точно описва какво обикновено сте могли да правите ПРЕЗ ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА</b>				
<u><b>ХОДЕНЕ</b></u>	<u><b>БЕЗ НИКАКВО</b></u>	<u><b>С ИЗВЕСТНО</b></u>	<u><b>С МНОГОГОЛЯМО</b></u>	<u><b>НЕ МОГА</b></u>
	затруднение	затруднение	затруднение	да го направя
Можете ли да:				
- Ходите навън по равен терен	.....	.....	.....	.....



МОЛЯ отбележете всички ПОМОЩНИ СРЕДСТВА или ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, които обикновено използване за дейностите от стр.3 и 4

- СПЕЦИАЛНА ПО-ВИСОКА СЕДАЛКА - ДРЪЖКА ЗА ВАНА  
НА ТОАЛЕТНА ЧИНИЯ
- СТОЛ ЗА БАНЯ - ПРИСПОСОБЛЕНИЯ С ДЪЛГИ ДРЪЖКИ ЗА ПО-ЛЕСНО  
ДОСТИГАНЕ
- ОТВАРАЧКА ЗА БУРКАНИ - ПРИСПОСОБЛЕНИЯ С ДЪЛГИ ДРЪЖКИ ЗА БАНЯ  
(КОИТО ВЕЧЕ СА БИЛИ ОТВОРЕНИ)
- ДРУГО (моля отбележете какво) .....

МОЛЯ отбележете всички категории дейности, про които обикновено имате нужда от ЧУЖДА ПОМОЩ

- Хигиена
- Пресягане
- Хващане и отваряне
- Задачи и домакинска работа

## Приложение 5

### ДЕРМАТОЛОГИЧЕН ИНДЕКС ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТА (DLQI)

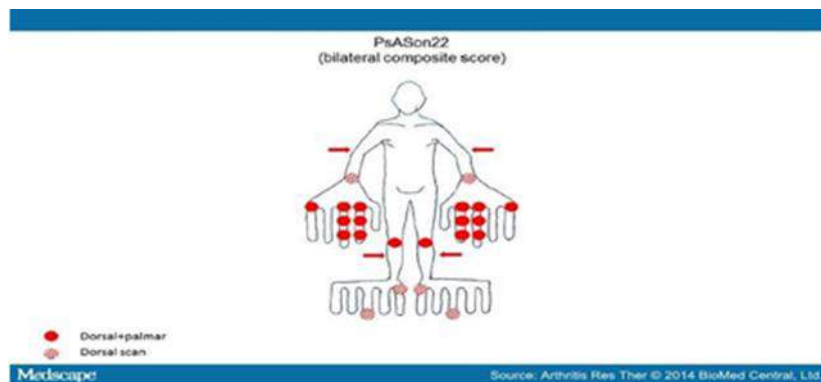
ДЕРМАТОЛОГИЧЕН ИНДЕКС ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТА (DLQI)
Целта на този въпросник е да се оцени колко кожното ви заболяване влияе на качеството ви на живот през изминалата седмица.
1. Колко болезнена, сърбяща и раздразнена е била кожата ви?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
2. Колко сте се чувствали неудобно заради състоянието на вашата кожа?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
3. Колко състоянието на кожата ви е пречило да пазарувате, да се грижите за дома си?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
4. Колко състоянието на кожата ви влияе на дрехите, които носите?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
5. Колко състоянието на кожата ви влияе на социалните ви дейности?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
6. Колко състоянието на кожата ви пречи на спортната ви дейност?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
7. Състоянието на кожата ви пречеше ли да работите или учите?
А. Да
Б. Не
8. Колко състоянието на кожата ви пречи на отношенията ви с партньора ви и отношенията ви с приятелите?
А. Много силно
Б. Силно



В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
9. Колко състоянието на кожата ви пречи на сексуалните ви отношения?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен
10. Колко затруднения ви създаваще да си намерите лекарства и мазила за кожното ви състояние?
А. Много силно
Б. Силно
В. Малко
Г. Изобщо
Д. Не е свързано с мен

## Приложение 6

### PsASon (Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis)



## Приложение 7

### BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<b>BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</b>										
Моля отговорете на следните въпроси като оградите с кръг мястото, което най-добре описва Вашето състояние										
Всички въпроси се отнасят за последните 7 дни										
1. Как бихте описали общото ниво на умора/изтощение, които сте изпитвали?										
Много слаба <span style="float: right;">Много силна</span>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Как бихте описали общото ниво на болката, която сте усещали във врата, гърба или областта на таза?										
Много слаба <span style="float: right;">Много силна</span>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Как бихте описали общото ниво на болката/подуването в ставите освен във врата, гърба и таза?										
Много слаба <span style="float: right;">Много силна</span>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

**4. Как бихте описали общото ниво на дискомфорт, който сте усещали във всички части на тялото болезнени при допр и натиск?**

Много слаба

Много силна

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Composite Psoriatic Disease Activity Index				
	Няма (0)	Лек (1)	Умерен (2)	Тежък (3)
Периферен артрит		≤ 4 стави (болезнени или оточни); нормална функция (HAQ < 0.5)	≤ 4 стави; влошена функция или > 4 стави, запазена функция	> 4 стави, влошена функция
Кожно засягане		PASI ≤ 10 и DLQI ≤ 10	PASI ≤ 10, но DLQI > 10; или PASI > 10, но DLQI ≤ 10	PASI > 10 и DLQI > 10
Ентезит		≤ 3 места, нормална	≤ 3 места, влошена	> 3 места,

**5. Как бихте описали общото ниво на сутрешна скованост, която сте усещали от момента на събуждането ви?**

Много слаба

Много силна

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**6. Колко продължава вашата сутрешна скованост от момента на събуждането ви?**

0 1/2 1 1 1/2 2 и повече часа

## Приложение 8

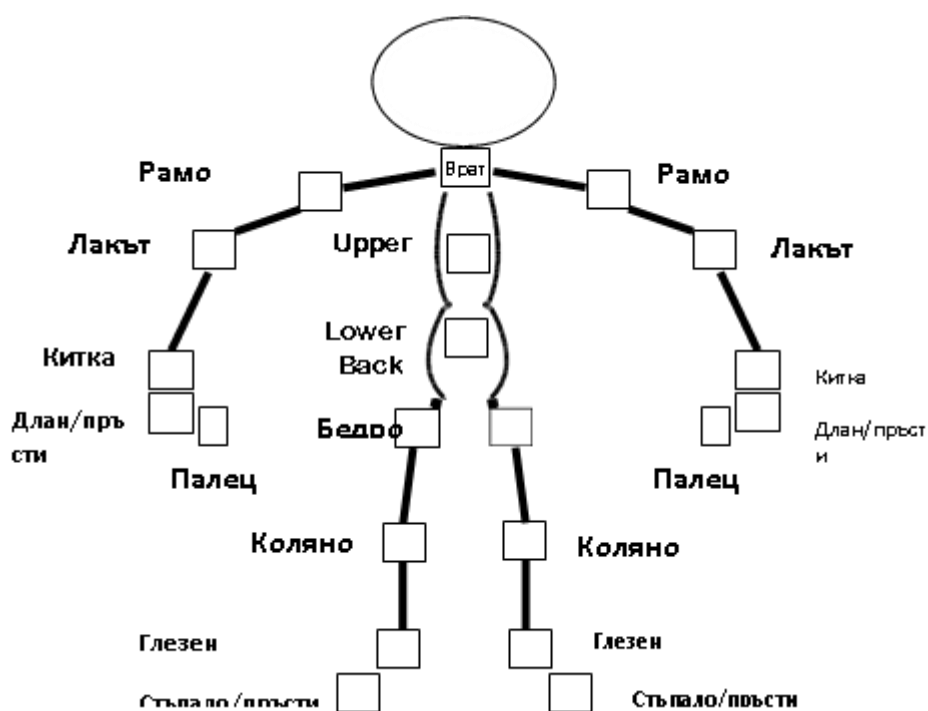
### CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index

	функция(HAQ <0.5)	функция или > 3места, нормална функция	влошена функция
Дактилит	≤ 3 пръста, нормална функция(HAQ <0.5)	≤ 3 пръста, влошена функция или > 3места, нормална функция	> 3 пръста, влошена функция
Гръбначно засягане	BASDAI <4; нормална функция; (ASQL.6)	BASDAI <4, влошена функция; BASDAI >4; нормална функция;	> BASDAI >4; влошена функция

HAQ – Health Assessment Questionnaire; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DLQI - Dermatology Quality of Life Index; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASQOL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire. HAQ – only counted if clinical involvement of domain (joint/entheses/dactylitis) is present.

## Приложение 9

### PEST – PSORIASIS EPIDEMIOLOGY SCREENING TOOL



Моля, отговорете на следните въпроси като всеки отговор с „да“ се счита за 1 т.

ДА НЕ

1. Имали ли сте някога подута/и става/и?
2. Някога лекат казвали ли ви е, че имате артрит?
3. Имат ли ноктите на ръцете и краката ви точки или дефекти?
4. Имали ли сте болка в петите?
5. Били ли са пръстите на ръцете и стъпалата ви подуты без друга причина?

ОБЩО / 5

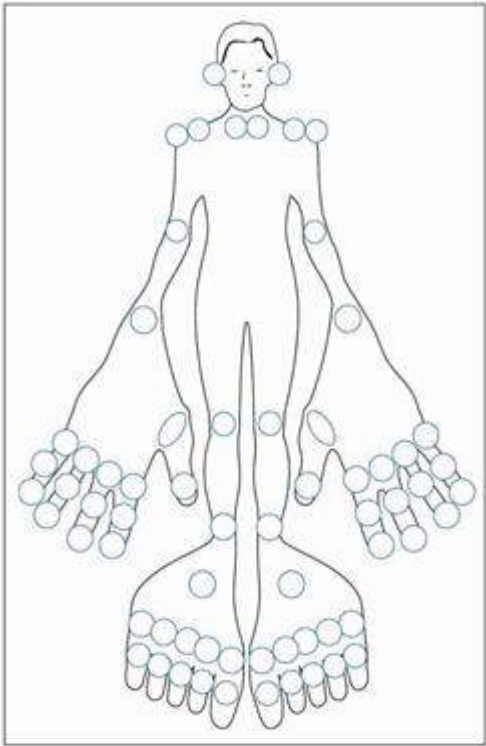
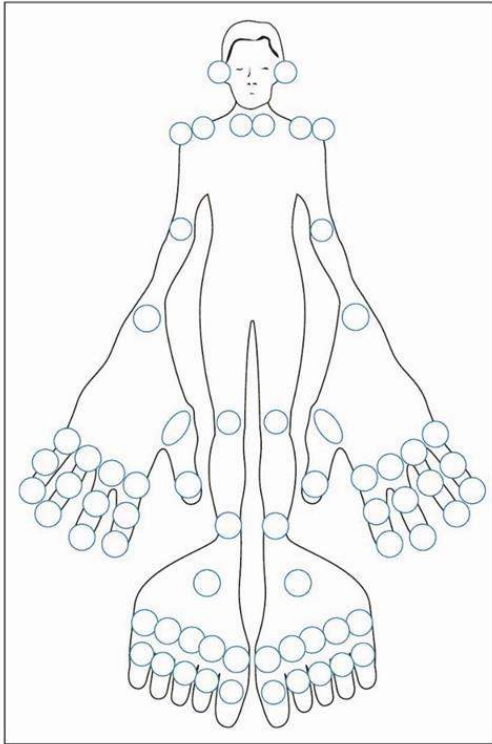
Общ сбор от 3 или повече се счита за поситивен и трябва да бъде озвършен преглед от ревматолог.

**Приложение 10**

**DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis) Score**

**Болезнени стави**

**Оточни стави**



**Брой (0-68)**

**Брой (0-68)**

1. CRP (mg/dl)
2. Оценка на болния за активността на заболяването и болката?

Колко активна беше болестта ви през последната седмица?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

слабо активна силно активна

Как бихте описали болката в ставите през изминалата седмица?

0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10

слаба силна

**DAPSA = BC + OC + CRP + Активност + Болка =**

**Болестна активност:** 0-4 ремисия, 5-14 слаба, 15-28 умерена, >28 висока

## Приложение 11

### Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)

Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS)	
Горен ръб на пателата – ентезит на квадрицепсното сухожилие	
•	Дебелина на сухожилието $\geq 6.1$ mm
•	Супрапателарен бурсит
•	Ерозия на горния ръб на пателата
•	Ентезофит на горния ръб на пателата
Долен ръб на пателата - ентезит на проксималния пателарен лигамент	
•	Дебелина на сухожилието $\geq 4$ mm
•	Ерозия на долния ръб на пателата
•	Ентезофит на долния ръб на пателата
Tibial tuberosity—ентезит на дисталния пателарен лигамент	
•	Дебелина на сухожилието $\geq 4$ mm
•	Инфрапателарен бурсит
•	Ерозия
•	Ентезофит
Горен ръб на калканеус—Ентезит на ахилесовото сухожилие	
•	Дебелина $\geq 5.29$ mm
•	Ретрокалканеарен бурсит
•	Ерозия на горния ръб на калканеуса
•	Ентезофит на горния ръб на калканеуса
Долен ръб на калканеуса—ентезит на плантарната апоневроза	
•	Дебелина на сухожилието $\geq 4.4$ mm
•	Ерозия на долния ръб на калканеуса
•	Ентезофит на долния ръб на калканеуса
Всяка находка носи 1 т. Общ сбор 36 т.	

## Приложение 12

### NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX (NAPSI)

Показател	Дясна ръка					Лява ръка				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Нокътен матрикс										
точковидни депресии	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
левконилия	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
точковидни депресии в лукулата	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
дистрофия	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Нокътно легло										
онихолиза	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
субунгвална кератоза	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
мазни петна	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
хеморагии	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Сума	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX (NAPSI)								80		

Скала – оценява се каква част от нокътя се намират посечените показатели: 0= липсват, 0,25=25%; 0,50=50%; 0,70=70%; 1=100%. Максимална сөтйност 100%.

### Прил. 13 – Референтни стойности на лабораторните изледвания

Изследване	Стойности	Единици	Метод	Реактив	Апарат
1. Хемоглобин	М. 140-180 Ж. 120-160	g/L	Циан мед хемоглобин	MINDRA Y	MINDRA Y –BC-2800
2. Еритроцити	4-5,5	10 <sup>12</sup> T/L	Автом. Изброяване, ел. импулси	MINDRA Y	MINDRA Y –BC-2800
3. Хематокрит	0,35-0,5	l/l	Автом. Изброяване, ел. или опт. импулси	MINDRA Y	MINDRA Y –BC-2800
4. ЛЕВКОЦИТИ	3,5-10,5	X10 <sup>9</sup> \L	Автом. Изброяване, ел. импулси	MINDRA Y	MINDRA Y –BC-2800
5. MCV	80-90	fl	Автомат.определяне от автомат	Собствен	
6. MCH	27-32	pg	Автомат.определяне от автомат	собствен	
7. MCHC	320-360	g/l	Автомат.определяне от автомат	собствен	
8. Тромбоцити	140-440	G\L	Автомат.определяне от автомат	MINDRA Y	MINDRA Y –BC-2800
9. СУЕ	>15	mm	Westergen		

10. Общ белтък	60-83	g/l	Биуретов метод, end point метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
11. Албумин	35-55	g/l	Метод с бромкрезолзелено, (BCG)	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
12. Общ бил.	3,4-22,2	μmol/l	Дихлордифенил-диазониев	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
13. Дир. бил	0,8-8,5	μmol/l	Дихлордифенил-диазониев		
14. Уреа	2,5-8,2	μmol/l	Уреазен, GLDH метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
15. Кратинин	45-134	μmol/l	Яфе, кинетичен метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
16. Глюкоза	3-6,1	μmol/l	Хексокиназен метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
17. Пикочна киселина	M.416 Ж. -350	μmol/l	двуетапен ензимен (уриказен и последващ пероксидазен) метод.	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
18. Калий	3,5-5,6	mmol/l	Индиректна потециометрия (ISE)	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
19. Натрий	136-151	mmol/l	Индиректна потециометрия (ISE)	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
20. Калций общ	2,17-2,92	mmol/l	Метод с Arsenazo III	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400,

					480
21. Калции йон.	1,06-1,31	mmol/l	Инди́ректна поте́циометрия (ISE)	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
22. Магнезий	0,8-1,2	mmol/l	Xylidylblau метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
23. Фасфор	0,72-1,35	mmol/l	Метод с амониев фосфомолибдат (UV метод)	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
24. Холестерол	ж. 2,6-6 м. 5,3-6,7	mmol/l	CHOD –PAP метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
25. Триглицериди	0,7-1,71	mmol/l	GPO-PAP метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
26. АСаТ	5-40	U/L	IFCC метод 37 гр.	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
27. АЛаТ	5-40	U/L	IFCC метод 37 гр.	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
28. ГГТ	9-52	U/L	IFCC метод 37 гр.	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
29. Алкална фосфатаза	34-306	U/L	IFCC метод 37 гр.	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
30. ЦРП	>6	mg/l	Имунотурбидиметричен метод	BECKMAN	BECKMAN Coulter (Olimpus) -AU 400, 480



31. Ревматоиден фактор	>14	iU\l	Имунотурбидиметри чен метод	BECKMA N	BECKMA N Coulter (Olimpus) -AU 400, 480
---------------------------	-----	------	--------------------------------	-------------	---

**2. Атлас с клинични, ехографски  
и рентгенографски снимки**

**Фиг.1 – МСУС на ентезитни  
промени по залавното място на  
пателарното сухожилие**



**Фиг.2 – МСУС на двоен контур на  
колянна става**



**Фиг. 3 – МСУС на тофа на 1 МТФС**



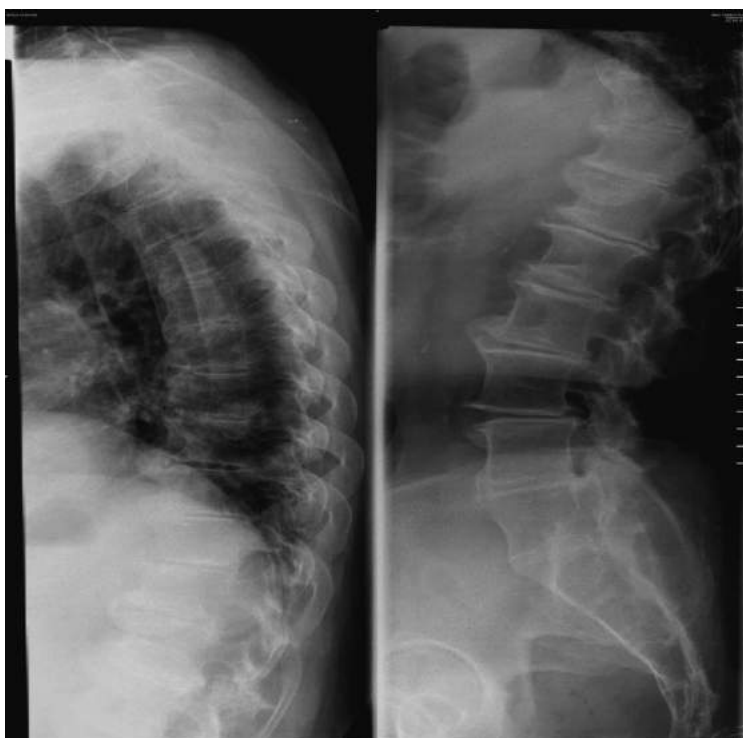
**Фиг. 4 – МСУС На нокът**



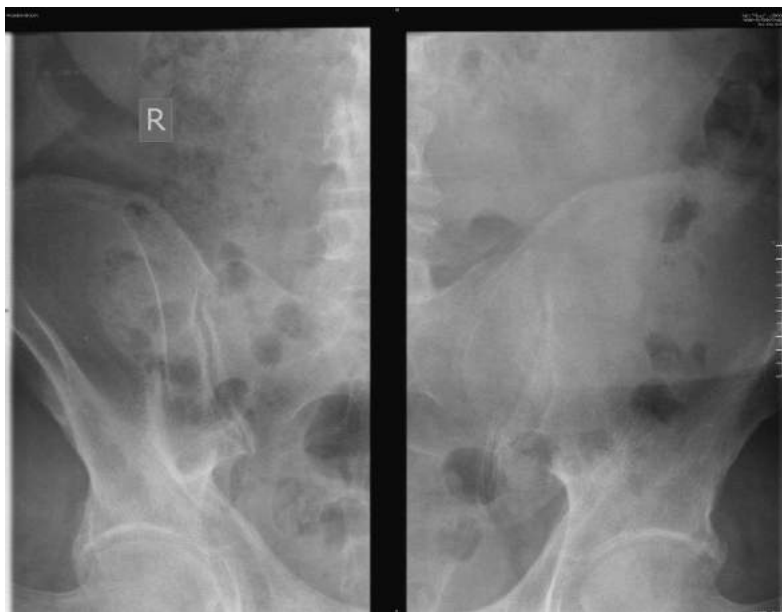
**Фиг. 5 – Ро-графия на китки и длани  
при ПсА на пациент с поставена Дг  
вторична подагра**



**Фиг. 6 – Ро-графия на торакален и лумбален  
отдел на пациент с ПсА**



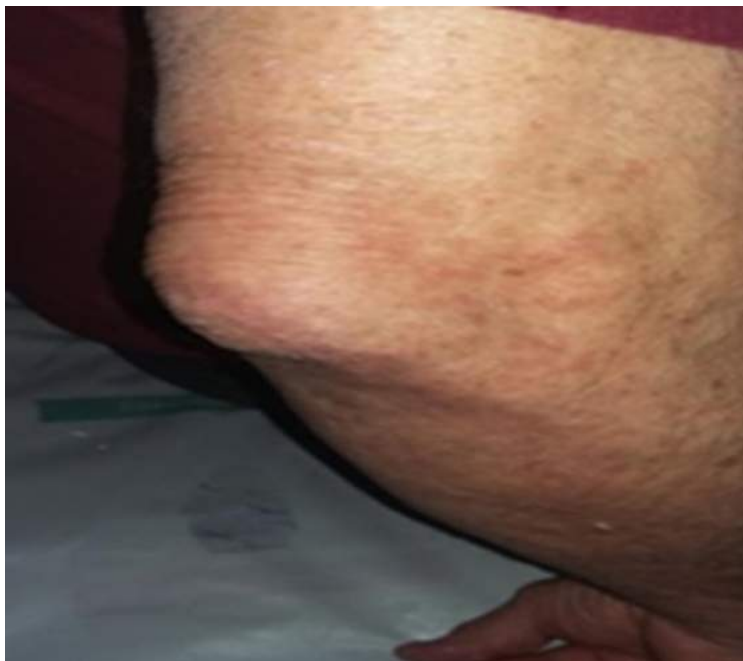
**Фиг. 7 – Ро-графия на билатерален сакроилеит при ПсА**



**Фиг.8 – Нокътни промени при пациент с ПсА и вторична подагра**



**Фиг. 9 – Тофа при пациент с ПСА и  
вторична подагра**



**Фиг.10 – Електронна микроскопия на кристали  
МНУ от ставен пунктат**

