



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ
Централна медицинска библиотека

РЕВМАТОЛОГИЯ (БЪЛГАРИЯ)

RHEUMATOLOGY (BULGARIA)

Год. XXXII ► 2024 ◀ Бр. 3

Редакционна колегия / Editorial Board

Главен редактор / Editor in Chief

проф. Р. Стоилов, дм Prof. R. Stoilov, PhD

Заместник-главни редактори / Deputy Chief Editors

проф. Зл. Коларов, дмн; проф. М. Иванова, дм Prof. Zl. Kolarov, DMedSc; Prof. M. Ivanova, PhD

Членове / Members

проф. А. Баталов, дм; проф. Д. Златарева, дм Prof. A. Batalov, PhD; Prof. D. Zlatareva, PhD
проф. Д. Кюркчиев, дмн; проф. И. Манолова, дм Prof. D. Kyurkchiev, MD, PhD; Prof. I. Manolova, PhD
проф. М. Панчовска, дм; проф. С. Монов, дм Prof. M. Panchovska, PhD; Prof. S. Monov, PhD
проф. М. Генева-Попова, дм; проф. Н. Николов, дм Prof. M. Geneva-Popova, PhD; Prof. N. Nikolov, PhD
проф. Л. Дамяновска, дм (Р. Северна Македония) Prof. L. Damyanovska, PhD (R North Macedonia)
проф. С. Раденска-Лоповок, дм (Русия) Prof. S. Radenska-Lopovok, PhD (Russia)
проф. Н. Дамянов, дм (Сърбия); доц. д-р О. Зимба, дм (Украйна) Prof. N. Damyanov, PhD (Serbia); Assoc. Prof. O. Zimba, PhD (Ukraine)

Консултант / Consultant

доц. А. Гаспарян Assoc. Prof. A. Gasparyan, MD

Review Editor

д-р Н. Стоилов, дм N. Stoilov, MD, PhD

Research Integrity Editors

д-р В. Бояджиева, дм V. Boyadzhieva, MD, PhD
доц. Цв. Георгиев, дм Assoc. Prof. Tsv. Georgiev, PhD

Social Media Editor

доц. Цв. Георгиев, дм Assoc. Prof. Tsv. Georgiev, PhD

Списанието се обработва във:

This journal is indexed in:

▼ Embase

▼ Scopus

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>В. Решкова, Р. Рашков.</i> Ефикасност на лечението с интравенозни имуноглобулини и пулс-терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид при болни с активен СЛЕ	3
<i>Н. Кирилов, С. Владева, Ф. Бишоф, М. Ковачев, Е. Бишоф.</i> Определяне на самооценката за остеопороза и фрактурен риск сред жени, провели остеодензитометрия.....	15
<i>S. A. Tabra, A. A. El Shintenawy, M. H. Abu-Zaid, E. Elshintenawy.</i> Активност и функционална оценка на саркопения и спондилоартрит.....	28

ОБЗОРИ

<i>Ж. Дончева-Дилова, Н. Стоилов, С. Емин, Вл. Бояджиева.</i> Често допускани грешки при капиляроскопия	36
<i>А. Ангелов.</i> Интегриране на упражнения и рехабилитация в ревматологията: развитие на терапевтичните стратегии за оптимални резултати при пациентите	50
<i>Д. Пенчева, Д. Бакалов, Вл. Бояджиева, М. Иванова, Н. Стоилов.</i> Стратегията „лекувай до постигане на целта“ при системен лупус еритематозус: нови дефиниции за ремисия и ниска болестна активност.....	63

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

<i>Д. Танев, Р. Робева, С. Андонова, А. Савов.</i> Фактор V Leiden мутация при пациенти с полиартралгия (клинични случаи и обзор на литературата)	78
---	----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

<i>V. Reshkova, R. Rashkov.</i> Efficacy of treatment with intravenous immunoglobulins and pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide in patients with active SLE	9
<i>N. Kirilov, S. Vladeva, F. Bischoff, M. Kovachev, E. Bischoff.</i> Determination of self-assessment of osteoporosis and fracture risk among women undergoing osteodensitometry.....	21
<i>S. A. Tabra, A. A. El Shintenawy, M. H. Abu-Zaid, E. Elshintenawy.</i> Sarcopenia and spondyloarthritis activity and functional assessment.....	28

REVIEWS

<i>J. Doncheva-Dilova, N. Stoilov, S. Emin, Vl. Boyadzhieva.</i> Common mistakes in capillaroscopy.....	43
<i>A. Angelov.</i> Integrating exercise and rehabilitation in rheumatology: advancing therapeutic strategies for optimal patient outcomes	56
<i>D. Pencheva, D. Bakalov, Vl. Boyadzhieva, M. Ivanova, N. Stoilov.</i> “Treat-to-Target” in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Definitions of Remission and Low Disease Activity	70

CASE REPORTS

<i>D. Tanev, R. Robeva, S. Andonova, A. Savov.</i> Factor V Leiden mutation in patients with polyarthralgia – case reports and review of literature	82
---	----

РЕВМАТОЛОГИЯ 3/2024
ISSN 1310-0505 (печат)
ISSN 2738-831X (онлайн)
УДК 616-002.77

Организационен секретар В. Цъклева
Стилова редакция и корекция В. Цъклева
Редакция на английски В. Колев
Страниране Д. Александрова
Подписана за печат на 16.12.2024 г.
Печатни коли 10,75, формат 60 x 90/8
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg
Печат: “Тaurus Адвертайзинг”

RHEUMATOLOGY 3/2024
ISSN 1310-0505 (Print)
ISSN 2738-831X (Online)
UDC 616-002.77

Executive secretary V. Tzakleva
Stylistic editor and proofreading V. Tzakleva
English proofreader V. Kolev
Preprint processing D. Alexandrova
Imprimatur date 16.12.2024
Printer's sheets 10,75, size 60 x 90/8
1431 Sofia, 1 Sv. G. Sofiyski Str.
e-mail: v.tsakleva@cml.mu-sofia.bg
Printed by: Taurus Advertising

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLESЕФИКАСНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ИНТРАВЕНОЗНИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ
И ПУЛС-ТЕРАПИИ С МЕТИЛПРЕДНИЗОН И ЦИКЛОФОСФАМИД
ПРИ БОЛНИ С АКТИВЕН СЛЕ

В. Решкова, Р. Рашков

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“
Медицински университет – София

Резюме. Имуноглобулиновите препарати за интравенозно приложение (IVIG) съдържат високопречистени нативни молекули на човешки IgG, освободени от високомолекулни агрегати и вазоактивни вещества, стабилизирани с глюкоза, малтоза, глицин, сорбитол и др. Интравенозни имуноглобулини може да се прилагат като допълнителна терапия при системен лупус еритематодес (СЛЕ, SLE) и антифосфолипиден синдром (АФЛС, APLS) с повтарящи се спонтанни аборти. Целта на клиничното наблюдение е да се установи ефикасността от лечението на имуновенин по схема, успоредно с пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид, при болни с активен СЛЕ, сравнено само с приложение на пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид. При сравняване на ефекта от лечението с имуновенин 400 mg/kg телесна маса през 3 месеца за период от 12 до 18 месеца, успоредно с пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно при активност на болестта, се установява сигнификантна разлика в положително повлияване на органичния мозъчен синдром, функцията на черепномозъчните нерви, артрит/артралгии и протеинурията. В двете групи намалява концентрацията на anti-dsDNA и ACLA в еднаква степен. Лечението с имуновенин има положителен ефект върху повлияване на болестната активност при СЛЕ, добавен към лечението с пулс-терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид.

Ключови думи: интравенозни имуноглобулини, пулс-терапии, СЛЕ

ВЪВЕДЕНИЕ

Имуноглобулиновите препарати за интравенозно приложение (IVIG) съдържат високопречистени нативни молекули на човешки IgG, освободени от високомолекулни агрегати и вазоактивни вещества, стабилизирани с глюкоза, малтоза, глицин, сорбитол и др. Интравенозните имуноглобулини съдържат минимални количества IgM, IgA молекули (пречистени в някои препарати), разтворими CD4, CD8 и HLA молекули, цитокини. Полуживотът на имуноглобулините варира от 21 до 33 дни. Извършва се скрининг на донорите за вирусни инфекции – HIV-1/HIV-2 Abs, HIV p24 Ag, HBVs Ag, HCV Abs, parvovirus B19. Прилага се дълбоко замразяване на плазмата за 60-дневен период. Осъществяват се повторна анамнеза и скрининг на селектираните пулове. Извършва се допълнителна вирусна инактива-

ция чрез пастьоризация, суха топлина, при ниско рН. Използват се солвент/детергент техники и анионна хроматография (абсорбция на вируси). Прилага се допълнително идентифициране на приони с Western blot [1].

Интравенозни имуноглобулини може да се прилагат като допълнителна терапия при системен лупус еритематодес (СЛЕ, SLE) и антифосфолипиден синдром (АФЛС, APLS) с повтарящи се спонтанни аборти.

А. Механизми на действие на IVIG при системни заболявания на съединителната тъкан [2]:

1. Антиидиотипна хипотеза. Взаимодействието между антиидиотипни антитела в IVIG и антитела е насочено срещу dsDNA, фактор VII, при което се формират антиидиотипни мрежи.

2. Блокиране на Fc рецептори. Антиидиотипните антитела в IVIG активират инхибиторния

FcγRIIb, което води до "off signal" върху В-клетките и потискане продукцията на автоантитела. По този начин имунорегулаторните механизми на Fc-рецептори се проявяват при потискане на възпалението. IVIG контролират миграцията на В-клетките от костния мозък към вторичните лимфоидни органи, потискат специфичните автореактивни В-лимфоцити.

3. Хипотеза за цитокиновата мрежа. IVIG инхибират диференциацията и матurationта на дендритните клетки, намаляват секрецията на IL12 след активация, понижават IL-1β, TNF-α, увеличават секрецията на IL10, намаляват експресията на костимулаторни молекули, неутрализират бактериалните токсини. Резултатът е инхибиране на автореактивната Т-клетъчна активация и пролиферация. IVIG понижават продукцията на интерлевкин-2 и IFN-γ от Th1 и възстановяват баланса между Th1 и Th2 при автоимунни болести. IVIG имат противовъзпалителни ефекти – намаляват комплемент-медираното увреждане, намаляват възпалението от имунните комплекси, индуцират противовъзпалителни цитокини, инхибират активирането на ендотелните клетки, неутрализират микробни токсини, редуцират необходимостта от висока доза кортикостероиди. IVIG свързват активираните C3b и C4b и понижават плазмените нива на тези компоненти.

4. Хипотеза за повишения катаболизъм. IVIG съдържат антитела срещу CD4, CD5, не-полиморфната верига на HLA-I, В-клетъчния антигенен рецептор, Т-клетъчния антигенен рецептор, адхезионни молекули – лиганди за интегрини [3].

При СЛЕ Immunovenin intact се прилага в доза 400-800 mg/kg до 1-2 g/kg (при тежките случаи) в три венозни апликации през ден. При антифосфолипиден синдром IVIG се прилага в доза 400 mg/kg ежесечно от установяването на бременността до 28-32 г.с. [4].

Няколко лекарствени препарата, съдържащи имуновенин за интравенозно приложение, присъстват на българския пазар – Immunovenin intact 5% IgG1, Privigen 100 mg/ml, Octagam 10%. Една от основните разлики между различните препарати е съдържанието на IgA. Най-широко използваният имуноглобулинов препарат в ежедневната ревматологична практика е Immunovenin intact.

В ежедневната ревматологична практика интравенозните имуноглобулини намират приложение при лечение на:

- Системен лупус еритематодес с висока имунологична активност;

- Системен лупус еритематодес, протичащ с цереброваскулит, лупусен нефрит, васкулит и/или автоимунна хемолитична анемия, тромбоцитопения;

- Системен лупус еритематодес с подлежащ антифосфолипиден синдром;

- Системен лупус еритематозус с повтарящи се инфекции [4].

Б. Нежелани лекарствени реакции, проявяващи се при приложението на IVIG.

Най-често странични реакции се явяват по време на вливане на венозните имуноглобулини и няколко часа след това. По време на инфузията може да се намали скоростта или да се спре. При наличие на нежелани реакции на болния предварително трябва да се поставят аналгетици/антипиретици, антихистаминови медикаменти и кортикостероид.

Леките нежелани лекарствени реакции при инфузия на имуновенин са: главоболие, болки в кръста, замаяност, тахикардия, болка в корема и гадене.

Сериозни нежелани реакции са болки в гръдния кош, екзема, анафилаксия, инфаркт, хемоилен и хемолитична анемия, неутропения, белодробен оток, тромбоемболични инциденти – дълбоки венозни тромбози, васкулит на ретината и пануеит, азотемия и бъбречна недостатъчност.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на клиничното наблюдение е да се установи ефикасността от лечението с имуновенин по схема, успоредно с пулсови терапии с метилпреднизолон (МП) и циклофосфамид (ЦФ), при болни с активен СЛЕ, сравнено само с приложение на пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид.

Задачите включват проследяване на намаляването на броя и интензивността на клиничните симптоми преди и след приключване на лечение при активен СЛЕ: епилептиформни гърчове, органичен мозъчен синдром, нарушение на функцията на черепномозъчните нерви, главоболие, мозъчносъдови инциденти, протеинурия, кожни симптоми, артрит и артралгии, повишени anti-dsDNA, ACLA, васкулит.

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В Клиниката по ревматология се проведе клинично наблюдение на ефикасността от венозното приложение на венозни имуноглобулини при болни със системен лупус еритематодес. Проследени са 2 групи болни:

Първа група – 29 жени на възраст от 20 до 60 години, средна възраст 46,6 години, лекувани с имуновенин 400 mg/kg телесна маса през 3 месеца за период от 12 до 18 месеца, успоредно с пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно, при активност на болестта.

Втора група – 23 жени на възраст от 20 до 70 години, средна възраст 49,8 години, лекувани за период от 12 до 18 месеца с пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно, при активност на болестта.

РЕЗУЛТАТИ

Всички болни се лекуват с метилпреднизолон от 8 до 16 mg дневно. Болните, които имат епилептиформени гърчове, приемат трилептал или керпа, най-малко 3 месеца преди проследяването. Клиничното състояние на болните е оценено в началото и в края на лечението по намаляване на интензивността и липса на клиничния симптом/проява, промяна на стойностите на anti-dsDNA, ACLA (табл. 1).

Първа група – болни със СЛЕ, лекувани с имуновенин + пулс-терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно при активност на болестта.

1. Преди лечението епилептиформени гърчове има 1 болна, след края на лечението няма болни с епилептични гърчове;

2. Преди лечението органичен мозъчен синдром имат 5 болни, след края на лечението остава

1 болна със симптоми (фиг. 1) ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група), подобрението в групата е 80%;

3. Преди лечението нарушение на черепно-мозъчните нерви има при 3 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 66,6% (фиг. 2);

4. Преди лечението главоболие при СЛЕ имат 12 болни, след края на лечението остават 10 болни със симптоми, подобрението в групата е 16,6% (фиг. 3);

5. Преди лечението мозъчносъдови инциденти се регистрират при 3 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 66,6%;

6. Преди лечението протеинурия имат 19 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 91% (фиг. 4);

7. Преди лечението кожни симптоми имат 12 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 91,7% (фиг. 5);

8. Преди лечението артрит/артралгии имат 29 болни, след края на лечението остават 2 болни със симптоми, подобрението в групата е 94% (фиг. 6);

9. Преди лечението повишени anti-dsDNA имат 22 болни, след края на лечението се установяват нормални стойности при 10 болни, подобрението в групата е 60% (фиг. 7);

10. ACLA се установяват повишени при 2 болни в началото и след края на лечението (фиг. 8).

Таблица 1. Клинични прояви при двете групи болни със СЛЕ, преди и след лечението

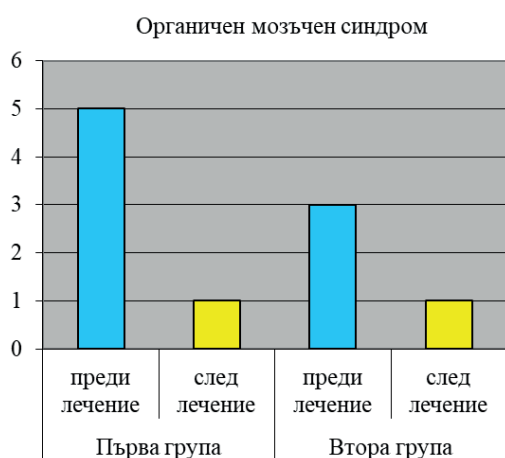
Клинични прояви		Групи болни		Болни със SLE, лекувани с имуновенин + пулс-терапии с МП и ЦФ		Болни със SLE, лекувани с пулс-терапии с МП и ЦФ	
				Първа група		Втора група	
				Преди лечение	След лечение	Преди лечение	След лечение
1	Епилептиформени гърчове			1	0	12	2
2	Органичен мозъчен синдром			5	1	3	1
3	Нарушение на черепномозъчни нерви			3	1	6	4
4	Главоболие			12	10	22	15
5	Мозъчносъдови инциденти			3	1	11	1
6	Протеинурия			19	1	11	2
7	Кожни симптоми			12	1	22	1
8	Артрит и артралгии			29	2	23	3
9	Повишени анти dsDNA			20	12	23	11
10	ACLA			2	2	1	1
11	Васкулит			4	2		

11. Преди лечението васкулит имат 4 болни, след края на лечението остават 2 болни със симптоми, подобрението в групата е 50%.

Втора група – болни със СЛЕ, лекувани с пулс-терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно, при активност на болестта.

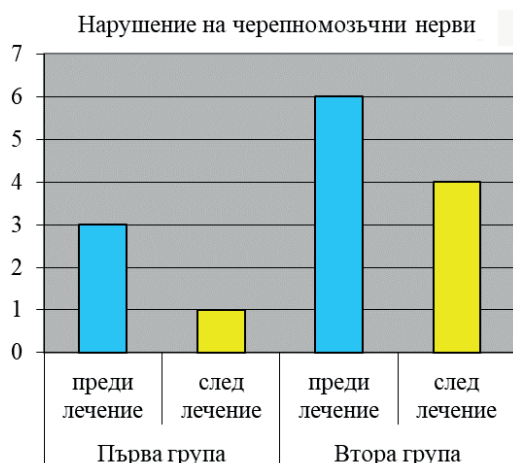
1. Преди лечението епилептиформни гърчове има 12 болни, след края на лечението при 10 от болните се наблюдава редуциране на броя на пристъпите на гърчовете, подобрението в групата е 83%;

2. Преди лечението органичен мозъчен синдром имат 3 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 66,6% (фиг. 1) ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група);



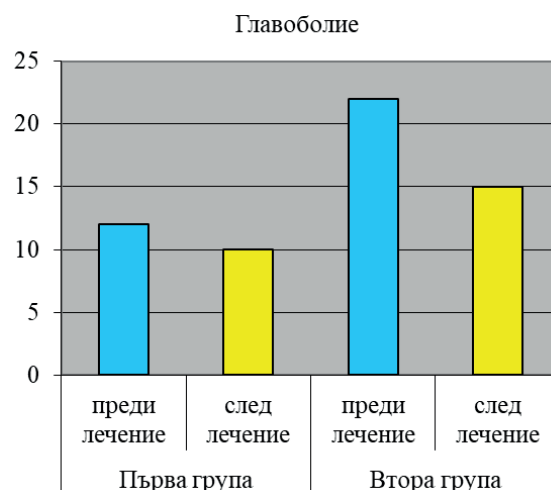
Фиг. 1. Повлияване на органичния мозъчен синдром при двете групи болни ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група)

3. Преди лечението нарушение при черепномозъчните нерви имат 6 болни, след края на лечението остават 4 болни със симптоми, подобрението в групата е 66,6% (фиг. 2);



Фиг. 2. Повлияване на функцията на черепномозъчните нерви при двете групи болни ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група)

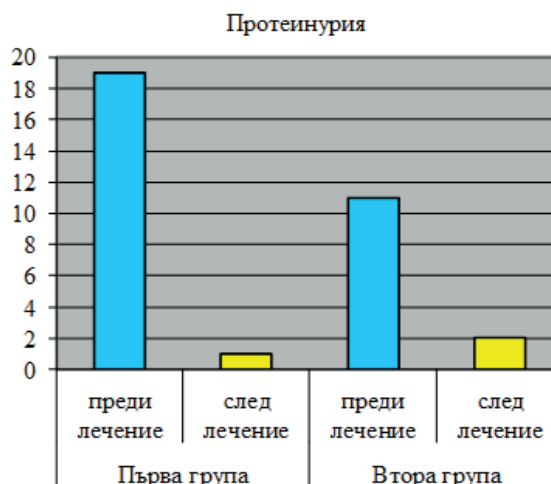
4. Преди лечението главоболие при СЛЕ имат 22 болни, след края на лечението остават 15 болни със симптоми, подобрението в групата е 31% (фиг. 3);



Фиг. 3. Повлияване на главоболието при двете групи болни

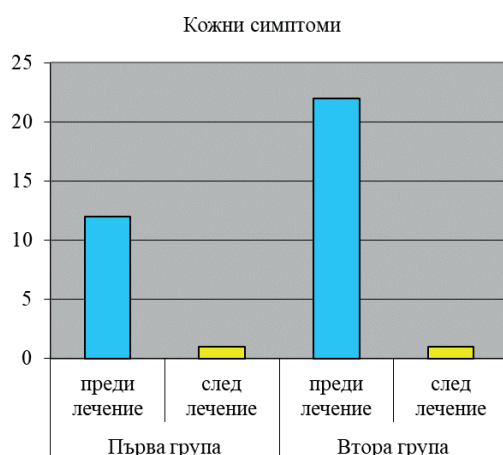
5. Преди лечението мозъчносъдови инциденти се регистрират при 11 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми;

6. Преди лечението протеинурия имат 11 болни, след края на лечението остават 2 болни със симптоми, подобрението в групата е 82% (фиг. 4);



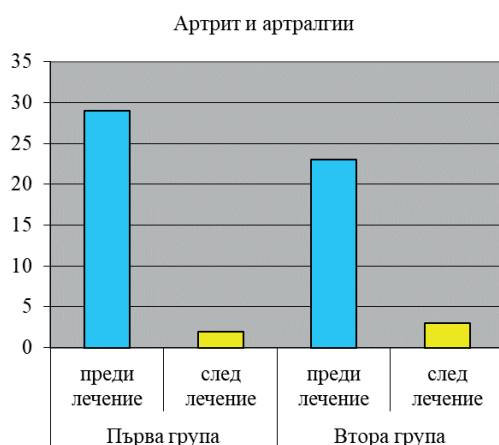
Фиг. 4. Повлияване на протеинурията при двете групи болни ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група)

7. Преди лечението кожни симптоми имат 22 болни, след края на лечението остава 1 болна със симптоми, подобрението в групата е 91,7% (фиг. 5);



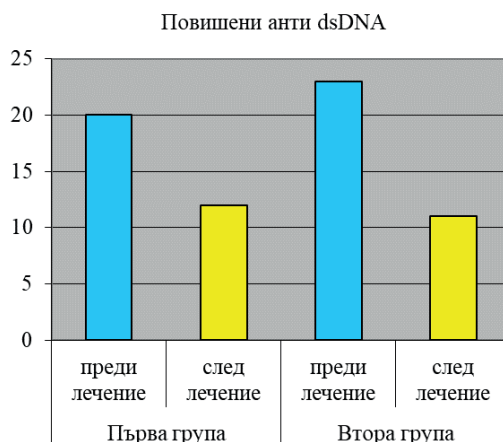
Фиг. 5. Повлияване на кожните симптоми при двете групи болни

8. Преди лечението артрит/артралгии имат 23 болни, след края на лечението остават 3 болни със симптоми, подобрението в групата е 94% (фиг. 6);



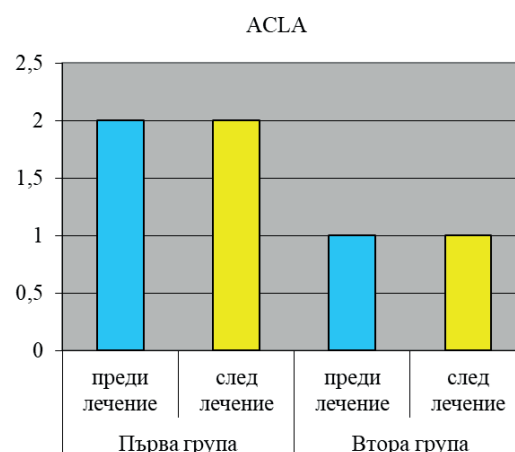
Фиг. 6. Повлияване на артрит/артралгии при двете групи болни ($p < 0,05$ за първа спрямо втора група)

9. Преди лечението повишени anti-dsDNA имат 23 болни, след края на лечението се установява намаляване на стойностите на антителата при 11 от тях (фиг. 7);



Фиг. 7. Повлияване на стойностите на anti-dsDNA при двете групи болни

10. ACLA се установяват повишени при 1 болна в началото и след края на лечението (фиг. 8).



Фиг. 8. Повлияване на стойностите на ACLA при двете групи болни

ОБСЪЖДАНЕ

Клиничната ефикасност и показанията за IVIG се нуждаят от допълнително изследване поради липса на широкомащабни двойнослепи рандомизирани клинични изпитвания. Докладвани са редица серии от случаи с обнадеждаващи резултати, макар че доказателствата са ограничени от хетерогенността на прилаганите протоколи и вариабилността на успешно лекуваните клинични прояви. Проучвания на случаи съобщават за положителни резултати от лечението с IVIG в специфични области като невропсихиатричен лупус, паникулит, имунни цитопении и тежък серозит [2].

Нашето клинично наблюдение показва, че се установява сигнификантна разлика в положително повлияване на органичния мозъчен синдром, функцията на черепномозъчните нерви, артрит/артралгии и протеинурията.

Протоколът, използван най-често в клиничната практика, включва висока доза на IVIG, общо количество от 2 g/kg телесна маса, обикновено разделено на пет дневни дози от 400 mg/kg, за да се сведе до минимум рискът от нежелани събития. В клинични наблюдения подобрение от лечението се отбелязва след 72 часа от първата доза и включва повлияване на всеки засегнат орган и система, заедно с едновременно прогресивно нормализиране на основните имунологични параметри. Независимо от тяхната дългосрочна ефикасност, тези положителни резултати трябва да насърчат внимателното използване на IVIG във всички случаи, рефрактерни на конвенционалните терапии или неконтролирани с високи дози кортикостероиди [5].

Две малки клинични наблюдения, четири открити проучвания и едно ретроспективно проучване тестват ефикасността на IVIG при SLE [6].

Друго клинично изследване разглежда използването на IVIG при лупусен нефрит в сравнение с приложението на циклофосфамид [7]. Значителните разлики между резултатите от лечението на лупусен нефрит може да отнеме 5 години, за да станат очевидни [8, 9]. Следователно са необходими по-мощни и по-дълги периоди на проследяване, за да се сравнят точно двете лечения.

В нашето клинично наблюдение се установява по-добър ефект от допълнителното прилагане на имуновенин към пулс-терапията с метилпреднизолон и циклофосфамид.

Всички неконтролирани открити проучвания съобщават за положителни резултати за IVIG. Francioni и сътр. разглеждат лечението на хроничен активен лупус, а не на остри пристъпи, и прилагат IVIG (400 mg/kg) в продължение на 5 дни всеки месец в продължение на 6-24 месеца [3].

От 12 пациенти 11 показват клинично и серологично подобрене след лечението.

J. O. Schroeder също демонстрира значително подобрене при леки обостряния на лупус, измерено чрез намаляване на скората по SLAM от 7,33 на 5,25 ($P < 0,001$) с общо 10 инфузии с интервал от 20 дни, въпреки че това подобрене е много скромно, като се има предвид интензивността на протокола за инфузия [10].

Levy и др. описват 20 пациенти с различни прояви на SLE, лекувани ежемесечно с IVIG (400 mg/kg/ден за 5 дни). Седемнадесет от болните са отговорили напълно след един до осем курса на месечен IVIG, със средно намаление на скората по SLAM от 19,3 на 4,0 ($P < 0,0001$). Осем от 15 пациенти, приемащи глюкокортико-

иди, успяват да намалят дозата си до края на изпитването [11].

Hundt е сътр. изследват лечението на екзацербации на лупус при 13 пациенти с 5 последователни дни на IVIG (400 mg/kg/ден), измерено чрез mECLAM [12].

По-голямо ретроспективно проучване от Sherer разглежда 62 пациенти, на които е приложен IVIG като част от лечението за лупус. Пациентите са лекувани за различни симптоми, включително язви на лигавицата, повишена температура, обрив, плеврит и перикардит, с единична доза IVIG (500 mg/kg). Отбелязани са добри отговори с намаляване на SLEDAI от 15 на 5 точки. Като цяло резултатите от това проучване са обещаващи, въпреки че няма информация за режима на дозиране на IVIG за всеки пациент или други лечения, които получават [13].

Изводи

1. При сравняване на ефекта от лечението с имуновенин 400 mg/kg телесна маса през 3 месеца за период от 12 до 18 месеца, успоредно с пулсови терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид по 1 g месечно венозно, при активност на болестта се установява сигнификантна разлика в положително повлияване на органичния мозъчен синдром, функцията на черепномозъчните нерви, артрит/артралгии и протеинурията. В двете групи намалява концентрацията на anti-dsDNA и ACLA в еднаква степен.

2. Лечението с имуновенин има положителен ефект върху повлияване на болестната активност при СЛЕ, добавен към лечението с пулс-терапии с метилпреднизолон и циклофосфамид.

Конфликт на интереси. Авторът декларира, че няма конфликт на интереси, свързани с публикацията.

EFFICACY OF TREATMENT WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS AND PULSE THERAPIES WITH METHYLPREDNISOLONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH ACTIVE SLE

V. Reshkova, R. Rashkov

Rheumatology Clinic, "Sv. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment, Medical University – Sofia

Abstract. Immunoglobulin preparations for intravenous administration (IVIG) contain highly purified native molecules of human IgG, freed from high-molecular aggregates and vasoactive substances stabilized with glucose, maltose, glycine, sorbitol, etc. Intravenous immunoglobulins can be used as adjunctive therapy in systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APLS) with recurrent miscarriages. The aim of the clinical observation is to establish the efficacy of the treatment of immunovenin in a scheme, in parallel with pulse therapies with methylprednisolone (MP) and cyclophosphamide (CYC) in patients with active SLE, compared with the application of pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide alone. When comparing the effect of treatment with immunovenin 400 mg/kg body weight every 3 months for a period of 12 to 18 months, in parallel with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 g monthly intravenously in disease activity, a significant difference in positive influence on organic brain syndrome, cranial nerve function, arthritis/arthralgias and proteinuria was observed. In both groups, the concentration of anti dsDNA and ACLA decreased to the same extent. Treatment with immunovenin has a positive effect on influencing disease activity in SLE, added to treatment with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide.

Key words: intravenous immunoglobulins, pulse therapies, SLE

INTRODUCTION

Immunoglobulin preparations for intravenous administration (IVIG) contain highly purified native molecules of human IgG, freed from high-molecular aggregates and vasoactive substances stabilized with glucose, maltose, glycine, sorbitol, etc.

Intravenous immunoglobulins contain minimal amounts of IgM, IgA molecules (purified in some preparations), soluble CD4, CD8 and HLA-molecules, and cytokines. The half-life of immunoglobulins ranges from 21 to 33 days. Donors are screened for viral infections – HIV-1/HIV-2 Abs, HIV p24 Ag, HBVs Ag, HCV Abs, and parvovirus B19. Deep freezing of the plasma is applied for a period of 60 days. A repeated anamnesis and screening of the selected pools are carried out. Additional viral inactivation is performed by pasteurization, dry heat, at low pH. Solvent/detergent techniques and anion chromatography (virus absorption) are used. Additional identification of prions by Western blot¹ is applied.

Intravenous immunoglobulins can be used as adjunctive therapy in systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APLS) with recurrent miscarriages.

A. Mechanisms of action of IVIG in systemic connective tissue diseases [2]:

1. Anti-idiotypic hypothesis.

Interaction between anti-idiotypic antibodies in IVIG and antibodies directed against dsDNA, factor VII, forming anti-idiotypic networks.

2. Blockage of Fc receptors

The anti-idiotypic antibodies in IVIG activate the inhibitory FcγRIIb, leading to an "off signal" on B-cells and suppression of autoantibody production. Thus, the immunoregulatory mechanisms of Fc-receptors are manifested in the suppression of inflammation. IVIG controls the migration of B cells from the bone marrow to secondary lymphoid organs, and suppresses specific autoreactive B lymphocytes.

3. Cytokine network hypothesis

IVIG inhibits differentiation and maturation of dendritic cells, reduces interleukin 12 secretion after activation, lowers IL-1β, TNF-α increases the secretion of interleukin 10, reduces the expression of co-stimulatory molecules, neutralizes bacterial toxins. The result is inhibition of autoreactive T-cell activation and proliferation. IVIG reduces the production of interleukin 2 and IFN-γ by Th1 and restores the balance between Th1 and Th2 in autoimmune diseases.

IVIG has anti-inflammatory effects – reduces complement-mediated damage, reduces inflammation from immune complexes, induces anti-inflam-

matory cytokines, inhibits endothelial cell activation, neutralizes microbial toxins, and reduces the need for high-dose corticosteroids. IVIG binds activated C3b and C4b and lowers plasma levels of these components.

4. Hypothesis of increased catabolism.

IVIG contain antibodies against CD4, CD5, the non-polymorphic chain of HLA-I, the B-cell antigen receptor, the T-cell antigen receptor, adhesion molecules – ligands for integrins [3].

For treatment of SLE Immunovenin intact is administered in a dose of 400-800 mg/kg to 1-2 g/kg (in severe cases) in three applications every other day. In case of antiphospholipid syndrome, IVIG is administered in a dose of 400 mg/kg monthly from the establishment of pregnancy until 28-32 weeks [4].

Several medicinal preparations containing immunovenin for intravenous administration are present on the Bulgarian market: Immunovenin intact 5% IgG1, Privigen 100 mg/ml, Octagam 10%. One of the main differences between the various preparations is the IgA content. The most widely used immunoglobulin preparation in daily rheumatology practice is Immunovenin intact [4].

In daily rheumatology practice, intravenous immunoglobulins are used in the treatment of:

- Systemic lupus erythematosus with high immunological activity;
- Systemic lupus erythematosus, occurring with cerebrovasculitis, lupus nephritis, vasculitis and/or autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia;
- Systemic lupus erythematosus with underlying antiphospholipid syndrome;
- Systemic lupus erythematosus with recurrent infections [4].

B. Adverse drug reactions occurring with the administration of IVIG

Most often, side reactions occur during the infusion of intravenous immunoglobulins and several hours after. During the infusion, the rate may be reduced or stopped. In the presence of adverse reactions, the patient should be prepared with analgesics/antipyretics, antihistamines and corticosteroids.

Mild side effects of immunovenin infusion are: headache, back pain, dizziness, tachycardia, abdominal pain and nausea.

Serious side effects are chest pain, eczema, anaphylaxis, heart attack, hemolysis and hemolytic anemia, neutropenia, pulmonary edema, thromboembolic events – deep vein thrombosis, retinal vasculitis and panuveitis, azotemia, and renal failure.

PURPOSE AND TASKS

The aim of the clinical observation is to establish the efficacy of the treatment of immunovenin in a scheme, in parallel with pulse therapies with methylprednisolone (MP) and cyclophosphamide (CYC) in patients with active SLE, compared with the application of pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide alone.

Tasks include tracking the reduction in the number and intensity of clinical symptoms before and after completion of treatment in active SLE: epileptiform seizures, organic brain syndrome, cranial nerve dysfunction, headache, cerebrovascular accidents, proteinuria, skin symptoms, arthritis and arthralgias, elevated anti dsDNA, ACLA, vasculitis.

CLINICAL MATERIAL/PATIENTS AND METHODS

A clinical observation of the efficacy of intravenous administration of intravenous immunoglobulins in patients with systemic lupus erythematosus was conducted in a rheumatology clinic. Two groups of patients were monitored:

First group – 29 women aged 20 to 60 years, mean age 46.6 year, treated with immunovenin 400 mg/kg body weight every 3 months for a period of 12 to 18 months, in parallel with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 gram per month intravenously during disease activity.

Second group – 23 women aged 20 to 70 years, mean age 49.8 year, treated for a period of 12 to 18 months with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 gram per month intravenously for disease activity.

RESULTS

All patients were treated with methylprednisolone 8 to 16 mg daily. Patients who have epileptiform seizures take trileptal or kerpa for at least 3 months before follow-up. The clinical condition of the patients was evaluated at the beginning and end of the treatment according to the decrease in intensity and absence of the clinical symptom/manifestation, change in the values of anti dsDNA, ACLA (Table 1).

First group – patients with SLE, treated with immunovenin + pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 g monthly intravenously during disease activity.

1. Before the treatment, there was 1 patient with epileptiform seizures, after the end of the treatment there were no patients with epileptic seizures;

Table 1. Clinical manifestations in both groups of patients with SLE, before and after treatment

Patient group		Patients with SLE, treated with immunovenin + pulse therapies with MP and CYC		Patients with SLE, treated with pulse therapies with MP and CYC	
		First group		Second group	
		Before the treatment	After treatment	Before the treatment	After treatment
1	Epileptiform seizures	1	0	12	2
2	Organic brain syndrome	5	1	3	1
3	Disorder of cranial nerves	3	1	6	4
4	Headache	12	10	22	15
5	Cerebrovascular accidents	3	1	11	1
6	Proteinuria	19	1	11	2
7	Skin symptoms	12	1	22	1
8	Arthritis/artralgia	29	2	23	3
9	Elevated anti dsDNA	20	12	23	11
10	ACLA	2	2	1	1
11	Vasculitis	4	2		

2. Before the treatment, 5 patients had an organic brain syndrome, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms (Fig. 1) ($p < 0.05$ for the first versus the second group), the improvement in the group was 80%;

3. Before the treatment, 3 patients had a disorder of cranial nerves, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 66.6% (Fig. 2);

4. Before the treatment, 12 patients had a headache with SLE, after the end of the treatment 10 patients remained with symptoms; the improvement in the group was 16.6% (Fig. 3);

5. Before the treatment, cerebrovascular accidents were registered in 3 patients, after the end of the treatment 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 66.6%;

6. Before the treatment, 19 patients had proteinuria, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 91% (Fig. 4);

7. Before the treatment, 12 patients had skin symptoms, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 91.7% (fig. 5);

8. Before the treatment, 29 patients had arthritis/artralgia, after the end of the treatment, 2 patients remained with symptoms, the improvement in the group was 94% (Fig. 6);

9. Before the treatment, 22 patients had elevated anti dsDNA, after the end of the treatment normal values were established in 10 patients, the improvement in the group was 60% (Fig. 7);

10. ACLA was found elevated in 2 patients at the beginning and after the end of the treatment (Fig. 8).

11. Before the treatment, 4 patients had vasculitis, after the end of the treatment, 2 patients remained with symptoms, the improvement in the group was 50%

Second group – patients with SLE, treated with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 g monthly intravenously during disease activity.

1. Before the treatment, 12 patients had epileptiform seizures, after the end of the treatment, a reduction in the number of seizures was observed in 10 of the patients, the improvement in the group was 83%;

2. Before the treatment, 3 patients had an organic brain syndrome, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 66.6% (Fig. 1) ($p < 0.05$ for the first versus the second group);

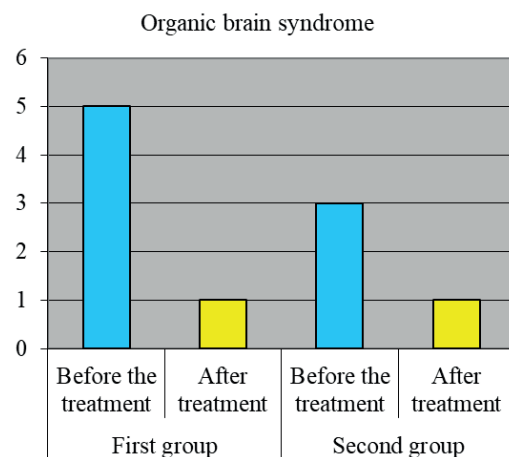


Fig. 1. Influence of the organic brain syndrome in both groups of patients ($p < 0.05$ for the first versus the second group)

3. Before the treatment, 6 patients had a disorder of cranial nerves, after the end of the treatment, 4 patients remained with symptoms, the improvement in the group was 66.6% (Fig. 2);

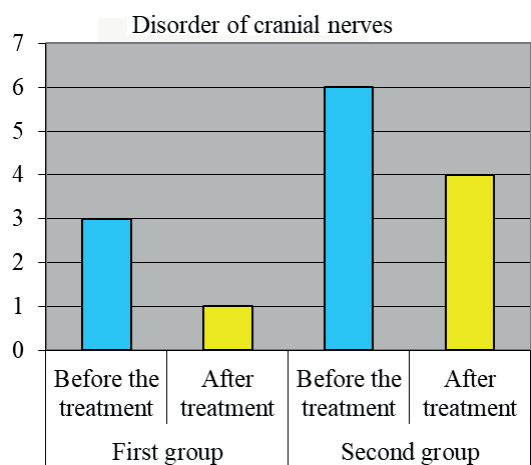


Fig. 2. Influence of the function of the cranial nerves in both groups of patients ($p < 0.05$ for the first versus the second group)

4. Before the treatment, 22 patients had SLE headaches, after the end of the treatment 15 patients remained with symptoms; the improvement in the group was 31% (Fig. 3);

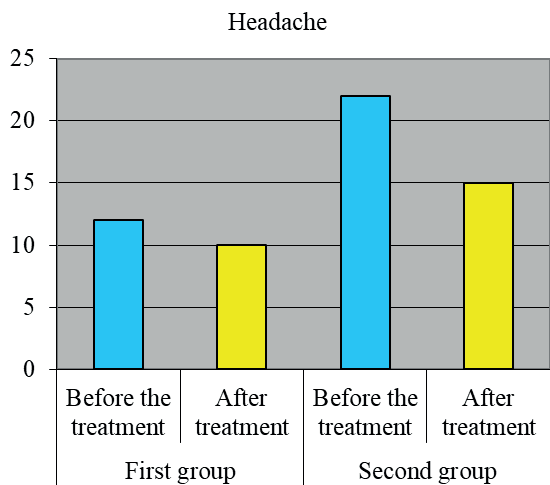


Fig. 3. Effect on headache in both groups of patients

5. Before the treatment, cerebrovascular accidents were registered in 11 patients, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms;

6. Before the treatment, 11 patients had proteinuria, after the end of the treatment, 2 patients remained with symptoms, the improvement in the group was 82% (Fig. 4);

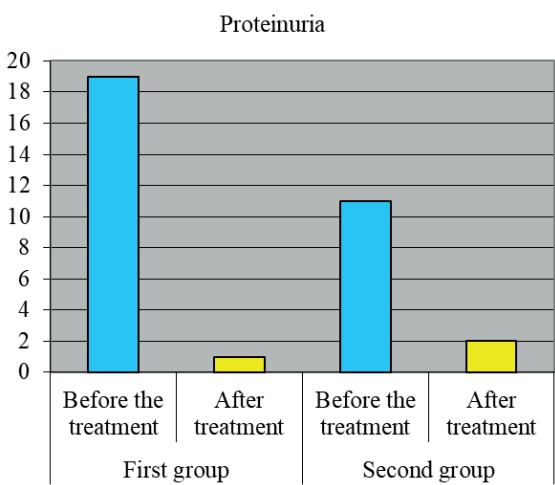


Fig. 4. Effect on proteinuria in both groups of patients ($p < 0.05$ for the first versus the second group)

7. Before the treatment, 22 patients had skin symptoms, after the end of the treatment, 1 patient remained with symptoms, the improvement in the group was 91.7% (Fig. 5);

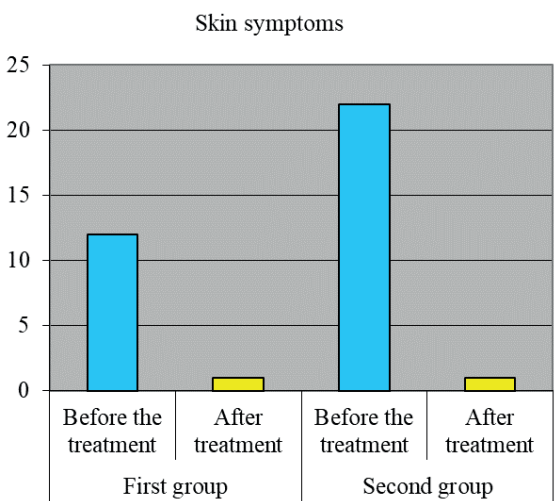


Fig. 5. Effect on skin symptoms in both groups of patients

8. Before the treatment, 23 patients had arthritis/arthralgias, after the end of the treatment 3 patients remained with symptoms; the improvement in the group was 94% (Fig. 6);

9. Before the treatment, 23 patients had elevated anti dsDNA, after the end of the treatment; a decrease in antibody values was found in 11 of them (Fig. 7);

10. ACLA was found elevated in 1 patient at the beginning and after the end of the treatment (Fig. 8).

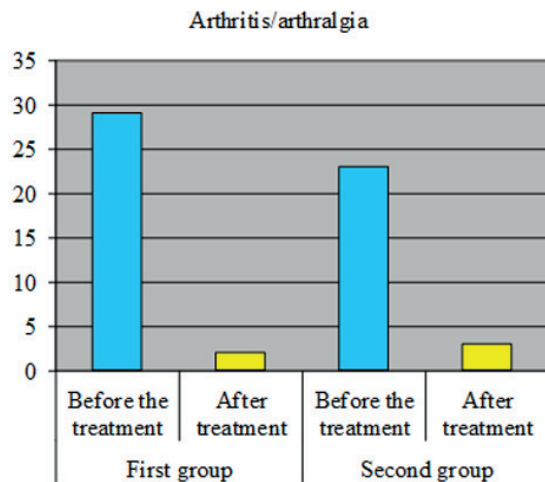


Fig. 6. Effect on arthritis/arthralgias in both groups of patients ($p < 0.05$ for the first versus the second group)

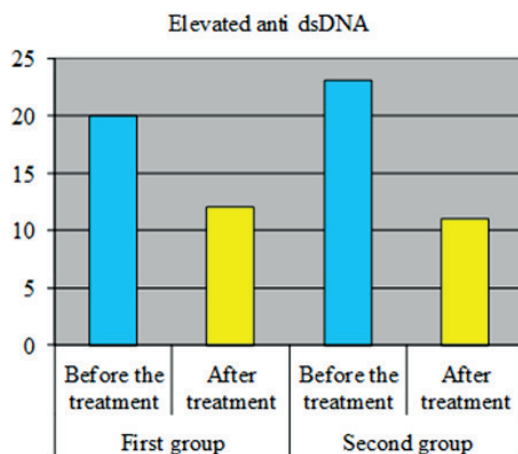


Fig. 7. Influence of the values of anti dsDNA in both groups of patients

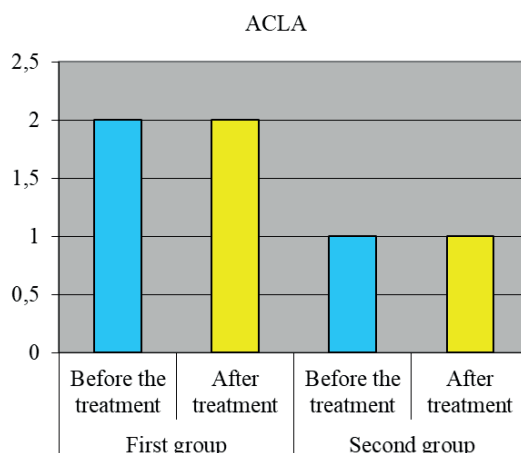


Fig. 8. Influence of ACLA values in both groups of patients

DISCUSSION

The clinical efficacy and indications for IVIG need further investigation due to the current lack of

large-scale double-blind randomized clinical trials. However, a number of case series have been reported with encouraging results, although evidence is limited by the heterogeneity of protocols applied and the variability of clinical manifestations successfully treated [2].

Our clinical observation shows that a significant difference is found in positive impact on organic brain syndrome, cranial nerve function, arthritis/arthralgias and proteinuria.

Therefore, on the basis of the currently available evidence, human polyclonal IVIG were administered. The protocol most often used in clinical practice entails high-dose IVIG infusion, consisting of a total amount of 2 g/kg body weight, usually divided into five daily doses of 400 mg/kg each to minimize the risk of adverse events. Remarkably, an unprecedented clinical response was noted 72 hours after the first dose, and included every affected organ and system, along with concurrent progressive normalization of the major immunological parameters. Regardless of their long-term efficacy, these positive results should encourage thoughtful use of IVIG in all cases refractory to conventional therapies or uncontrolled with high doses of corticosteroids [5].

Two small studies tested the efficacy of IVIG in SLE as well as four open trials and one retrospective study. These studies include 150 patients in total [6].

Fourteen lupus nephritis patients who had already been induced into remission with i.v. CYC were randomized to receive monthly IVIG (400 mg/kg) or i.v. CYC7. After a follow-up period of 18 months, there was no significant difference between IVIG and CYC in maintaining remission, leading the authors to conclude that IVIG could be an alternative treatment to CYC. However, it is recognized that significant differences between lupus nephritis treatment outcomes may take 5 years to become apparent [8, 9].

In our clinical observation, a better effect of the additional application of immunovenin to the pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide was established.

Uncontrolled open trials all report positive results for IVIG.

Francioni C looked at the treatment of chronically active lupus rather than acute flares and administered IVIG (400 mg/kg) for 5 days every month for 6-24 months. Of 12 patients, 11 showed clinical and serological improvement after treatment, although no comment was made on concurrent medication changes [3].

Schroeder JO also demonstrated a significant improvement in mild flares of lupus as measured by a reduction in their SLAM scores from 7.33 to 5.25 ($P < 0.001$) with a total of 10 infusions 20 days apart, although this improvement was only very modest considering the intensity of the infusion protocol [10].

Levy Y describe 20 patients with various manifestations of SLE treated with monthly IVIG (400 mg/kg/day for 5 days). Out of all the 20 patients, 17 responded fully after one to eight courses of monthly IVIG, with a mean reduction in SLAM score from 19.3 to 4.0 ($P < 0.0001$). Encouragingly, 8 of 15 patients taking glucocorticoids were able to reduce their dose by the end of the trial [11].

Hundt M studied the treatment of lupus exacerbations in 13 patients with 5 consecutive days of IVIG (400 mg/kg/day) as measured by mECLAM scores. Although concurrent glucocorticoid dose was increased in six of these patients, it was noted that the remaining seven patients, in whom the glucocorticoid dose was kept constant, were full responders with a median reduction in their mECLAM score of 8 points. When these results are taken together, they suggest that IVIG may be useful in acute flares of SLE, with most benefit seen during severe flares. They also suggest that the most common symptoms to improve are those of fatigue, fever and pain [12].

A larger retrospective study by Sherer Y looked at 62 patients given IVIG as part of their treatment for lupus. Patients were treated for a variety of symptoms, including mucosal ulcers, fever, rash, pleurisy and pericarditis, with a single dose of IVIG (500 mg/kg). Good responses were noted with a reduction in SLEDAI score from 15 to 5. Overall, the results from this study were promising, although there was no information about the dosing regimen of IVIG for each patient or other treatments they were receiving [13].

CONCLUSIONS

1. When comparing the effect of treatment with immunovenin 400 mg/kg of body weight in 3 months for a period of 12 to 18 months, in parallel with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide 1 g monthly intravenously in disease activity, a significant difference in positive impact on organic brain syndrome, cranial nerve function, ar-

thritis/artralgias and proteinuria was observed. In both groups, the concentration of anti dsDNA and ACLA decreased to the same extent.

2. Treatment with immunovenin has a positive effect in influencing disease activity in SLE, added to treatment with pulse therapies with methylprednisolone and cyclophosphamide.

Conflict of Interests Statement: The authors declare that there is no conflict of interests related to the publication.

Библиография / References

1. Baron JK. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmuni Rev* 2022; 21, 11.
2. Mulhearn B, Ian N. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2015; 54:383391 doi:10.1093/rheumatology/keu429
3. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A et al. Long-term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:1638.
4. Rashkov R, Monov S, Ivanova M et al. Consensus SLE. *Bulgarian Soc Rheumatol*, March 2019.
5. Nicolò B, Cancelli C, Passalacqua S, De Vito F. Use of Intravenous Immunoglobulin Therapy at Unconventional Doses in Refractory Fulminant Systemic Lupus Erythematosus *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 2018 Doi: 10.12890/2018_000934
6. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology* 2008; 47:64651.
7. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354: 56970.
8. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:6149.
9. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365:188695.
10. Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Loßföller H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol* 1996; 23:715.
11. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin – clinical and serologic response. *Lupus* 1999; 8:70512.
12. Hundt M, Manger K, Dorner T et al. Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with highdose intravenous immunoglobulin. *Rheumatology* 2000; 39:13012.
13. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J* 2008;10:557.

Постъпила за печат: 14.10.2024 г.

Submitted: 14.10.2024

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Решкова, дм, доктор на науките
e-mail: v_reshkova@abv.bg

✉ Correspondence address:

Valentina Reshkova, MD, PhD, DSc
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА САМООЦЕНКАТА ЗА ОСТЕОПОРОЗА И ФРАКТУРЕН РИСК СРЕД ЖЕНИ, ПРОВЕЛИ ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ

Н. Кирилов¹, С. Владева², Ф. Бишоф³, М. Ковачев¹, Е. Бишоф⁴

¹Факултет "Медицина", Медицински университет – Плевен

²Катедра „Здравни грижи“, Медицински факултет, Тракийски университет

³ИПСМП "Ревматология" – Стара Загора

⁴Факултет по обществено здраве, Университет „Проф. д-р. Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Остеопорозата (ОП) е метаболитно костно заболяване, което води до намаляване на костната плътност и нарушаване на микроархитектурата на костта, повишавайки риска от счупвания. Нейното ранно откриване, определянето на фрактурния риск и самооценката на пациента за здравния костен статус са ключов момент за осъществяване на превенция на остеопорозните фрактури. Целта на това проучване е да се изследва самооценката на пациентите за заболяването ОП и последващия фрактурен риск. Сред 324 жени преди изследване на костна минерална плътност (КМП) чрез радиофреквентна ехографска мултиспектрометрия (РЕМС) се провежда анкетно проучване със собствена анкетна карта – Въпросник за самооценка на заболяването ОП и на фрактурния риск. Установява се, че 51.9% от жените считат, че изследването за ОП е необходимо, а 46.6% приемат ОП за застрашаващо заболяване. За съжаление, на едва 8.3% им е известно, че могат да оценят фрактурния си риск самостоятелно, а на 0.6% им е правена някога оценка на 10-годишния фрактурен риск чрез модела "FRAX". Интересен е фактът, че колкото по-възрастни са жените, толкова по-рядко смятат ОП за застрашаващо заболяване. Намалена костна плътност, измерена чрез РЕМС, имат 77.5% от изследваните жени. Това показва слаба информираност и самосъзнание на пациентите по отношение на ОП, както и липсата на обективна преценка за рисковете, свързани с нея, и на нуждата от провеждане на остеодензитометрия.

Ключови думи: самооценка на пациенти, остеопороза, фрактурен риск, РЕМС

Увод

Остеопорозата (ОП) се нарича още „тиха болест“, тъй като се характеризира с липса на симптоми и поради това не винаги пациентите са наясно със своето заболяване или свързания с него риск от фрактури. По този начин те осъзнават заболяването едва след настъпила фрактура, неуспявайки да предприемат необходимите мерки навреме.

Здравната самооценка и възприеманият риск за възникване на болест имат медираща роля по отношение на моделирането на здравното поведение на индивида и честотата на реализираните от него медицински визити [1, 2]. В света като цяло, осъзнаването на ОП, както и на другите хронични заболявания, се определя като ниско. Повишаването на осведомеността е първата стъпка, която дългосрочно гарантира къмплайънса по отношение на терапията [3, 4].

Световната здравна организация обособява пет направления, които влияят на осведомеността за хроничните заболяване и съответно на къмплайънса по отношение на дългосрочната те-

рапия, в това число и ОП [5]. По тези пет направления се преценява дали пациентът след поставяне на диагнозата би следвал препоръките по отношение на терапията. Факторите, които влияят на тези направления, се групират в 5 групи:

- Фактори, свързани с терапията (вкл. странични реакции и установена полза)
- Социално-икономически фактори (вкл. възраст и образование)
- Фактори, свързани с пациентите (вкл. страх, очаквания, знание и мотивация)
- Фактори, свързани със заболяването (тежест на симптомите)
- Фактори, свързани със здравната система (отношение лекар-пациент, поемане на разходи).

В Китай е направено голямо проучване за ОП с изследване на осъзнаването за ОП при група жени, провели остеодензитометрия с количествен ултразвук [6]. След приключване на апаратното изследване индивидите са попитани дали биха желали да попълнят въпросник за осъзнаване на ОП, създаден от трима експерти по ОП, за да включат демографски характеристики (вклю-

чително пол, възраст, ръст, тегло, менопауза, образование, история за счупване в детайли, в това число и възраст, на която е настъпила фрактура, както и нейното анатомично местоположение и причина) и шест прости въпроса, свързани с основна информираност. По-голямата част от хората с история за фрактура в това проучване все още не са знаели за заболяването ОП.

За хората, които подлежат на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA), е важно да разбират лекаря, който съобщава техните резултати, за да осъзнаят нуждата от мерки, които трябва да се вземат по отношение на проблема. Проучване по отношение на осъзнатостта за ОП установява слабо разбиране на проблема ОП – само 36% от популацията на средна възраст 58.6 г., от които 51.8% са мъже с КМП в остеопоротичен диапазон след DXA изследване [7].

Липсата на придържане към медикаменти е също добре документиран проблем за популацията с ОП. Изчислено е, че между 30-50% от пациентите не продължават да приемат лекарства според препоръките [8]. Здравната грамотност може да играе роля при тези, които не се подлагат на DXA сканиране и не се придържат към лечение. Популацията с по-ниска здравна грамотност не само по-рядко провежда DXA сканиране, но и по-рядко се придържа към назначената терапия.

Въпреки че има проучвания, които оценяват дали жените с фрактури в пери- и постменопауза смятат, че счупването им е свързано с ОП, не е известно дали разбират, че са изложени на повишен риск от бъдеща фрактура. Освен това нито едно проучване не оценява фактори като възраст, пол или диагноза ОП, които могат да бъдат свързани с възприемане на последващи фрактури при пациенти с патологична фрактура. Целта на предходни проучвания е да се оцени дали пациентите с нискоенергийна фрактура възприемат себе си като рисков индивид за бъдещи фрактури и да се идентифицират факторите, които карат пациента да смята, че е изложен на риск от бъдещи фрактури [9].

Възприемането на ОП в изследвана група от хора е свързано с настоящата употреба на някои лекарства [10]. В този случай предишен тест за костна плътност или диагнозата ОП са единствените фактори, които се свързват с активното разглеждане или текущото използване на лекарства за ОП при пациенти с бедрена фрактура. Следователно съобщаването на пациентите с патологична фрактура, че имат риск от бъдеща

фрактура, може да се окаже решаващо за увеличаване на вероятността тези пациенти да приемат терапия за ОП и да участват в лечението на ОП [11]. Доказано е, че ако жените разбират благоприятното въздействие на дадено поведение (например прием на калций), свързано с ОП, е по-вероятно да се възползват от това знание. Самоуправлението е важен компонент от лечението на ОП.

Целта на настоящото проучване е да се изследва самооценката за остеопороза и фрактурен риск сред жени, провели остеодензитометрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Сред 324 жени преди изследването остеодензитометрия чрез радиофреквентна ехографска мултиспектрометрия (РЕМС) се провежда анонимно анкетно проучване. За целта е разработена и приложена собствена анкетна карта – Въпросник за самооценка за ОП и фрактурен риск. Въпросникът съдържа информация за възрастта, телесните размери (ръст и тегло) и текущото самооценено здравословно състояние, използвайки визуална числова едномерна скала за оценка. Изследваните лица са помолени да отбележат нивото на рейтинговата скала, което съответства на тяхното субективно възприемане на характеристиките. "0" съответства на пълно здраве (= напълно здравословно), а "10" съответства на тежко заболяване (= много болен). Освен това се използва символична скала за оценка под формата на усмивки, за да се улеснят по-възрастните пациенти, които вече не разполагат с абстракцията, необходима за цифрови скали [12].

За да се оцени осъзнаването на проблема остеопорозен риск, са включени въпроси, като отговорът е генериран в дихотомно номинално мащабиране като опции за да/не отговор, които имат за цел да се оцени не само осъзнаването за принадлежността към болестта ОП, но и готовността на пациентите да проведат изследване за ОП, както и да се прецени осведомеността им за фрактурния риск. Въпросите включват информация за собствената нужда на пациентите от изследване за ОП и самооценка на възприемането за заплахата от болестта. Също така се оценява дали вече е известна или диагностицирана ОП, както и дали е проведена оценка на фрактурния риск.

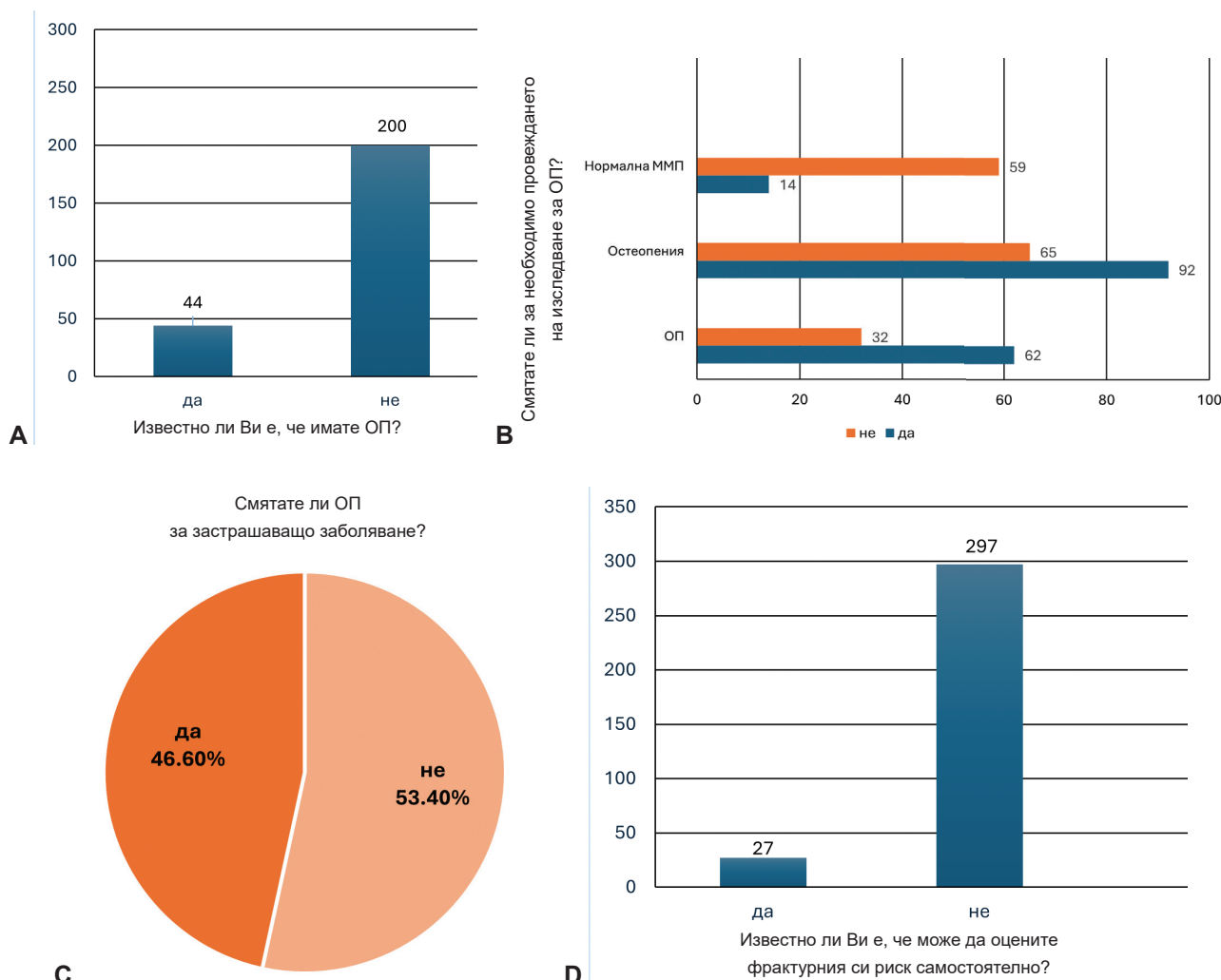
Статистическата оценка се извършва с помощта на програмата SPSS версия 19.0.

РЕЗУЛТАТИ

На 44 (13.6%) от 324 жени им е известно, че имат ОП. Те представляват 46.8% (44/94) от жените с установена ОП от РЕМС изследването, фиг. 1А. 168 жени (51.9%) смятат, че изследването за ОП е необходимо. От тях 62 жени (36.9%) са с ОП, 92 жени (54.8%) са с остеопения, а останалите 14 жени (8.3%) са с нормална КМП. 156 жени от общо 324 изследвани пациенти не считат изследването за ОП за нужно, но въпреки това са решили да го направят. От тях 32 жени (20.5%) са с ОП, 65 жени (41.7%) са с остеопения и 59 жени (37.8%) са с нормална КМП, фиг. 1В. От 324 изследвани жени, 151 жени (46.6%) смятат ОП за застрашаващо заболяване, а останалите 173 жени (53.4%) не определят ОП като застра-

шаващо заболяване, фиг. 1С. От 324 изследвани пациенти само на 27 жени (8.3%) им е известно, че могат да оценят фрактурния си риск самостоятелно, а останалите 297 жени (91.7%) нямат информация, че могат да изследват самостоятелно фрактурния си риск, фиг. 1D.

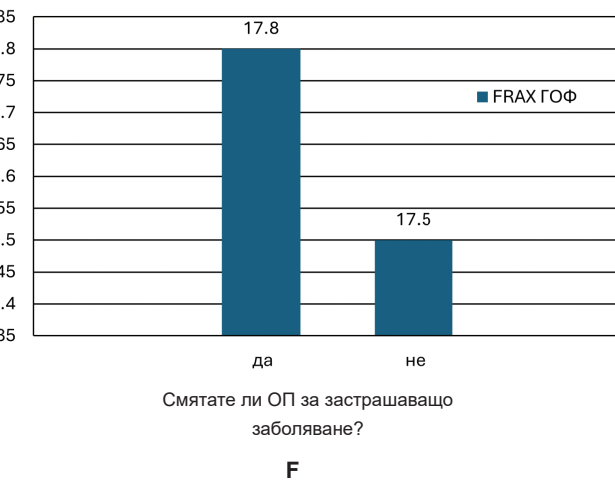
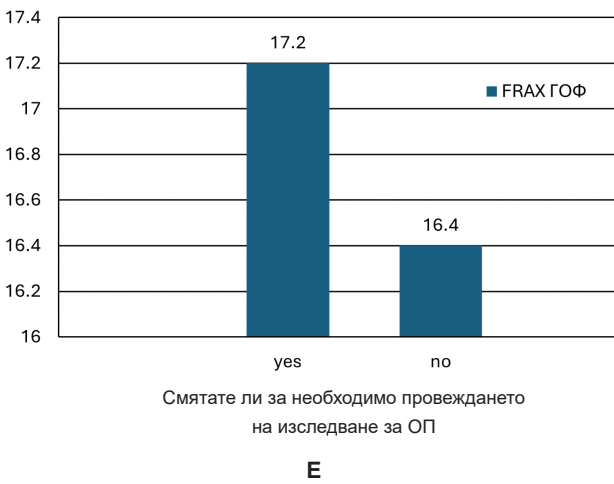
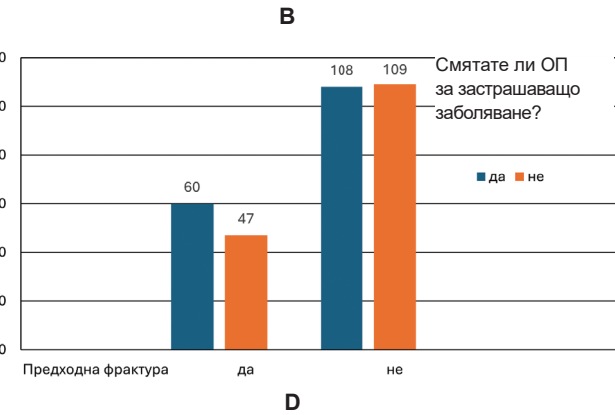
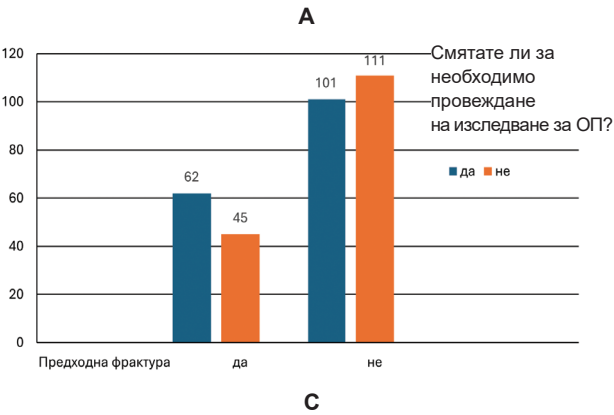
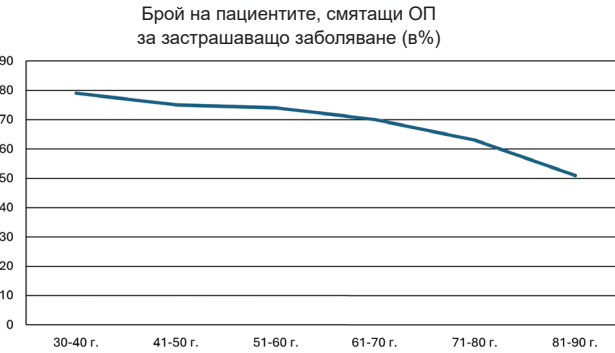
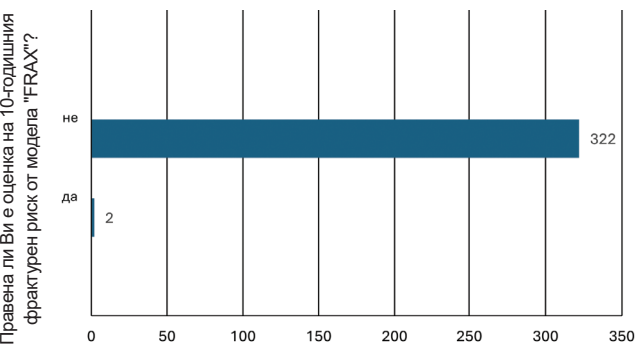
От 324 изследвани пациенти само на 2 жени (0.6%) им е правена някога оценка на 10-годишния фрактурен риск чрез модела „FRAX“, фиг. 2А. При сравняване на отговора на въпроса „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“, в различните възрастови групи установяваме, че колкото по-възрастни са жените, толкова по-рядко смятат ОП за застрашаващо заболяване, фиг. 2В. След провеждане на сравнение между анамнезата за предходна фрактура между групите според отго-



Фиг. 1А. Разпределение на жените според отговора им на въпроса: „Известно ли Ви е, че имате ОП?“; 1В. Разпределение на жените според отговора на въпроса: „Смятате ли за необходимо провеждането на изследване за ОП?“ и установената диагноза след остеоденситометрия с РЕМС; 1С. Разпределение на жените според отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“; 1D. Разпределение на жените според отговора на въпроса: „Известно ли Ви е, че може да оцените фрактурния си риск самостоятелно?“

вора на въпроса: „Смятате ли за необходимо провеждането на изследване за ОП?“, не се установява статистически значима разлика ($p = 0.065$). Жените, които смятат, че е необходимо да проведат изследване за ОП, имат по-често анамнеза за фрактури (62 жени) спрямо тези, които не смятат изследването за ОП за необходимо (45 жени), но разликата между групите не е значителна, фиг. 2С.

След провеждане на сравнение между анамнезата за предходна фрактура между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“, също не се установява статистически значима разлика ($p = 0.123$). Жените, които смятат ОП за застрашаващо заболяване, имат по-често анамнеза за фрактури (60 жени с фрактури) спрямо тези, които не смятат ОП за застрашава-



Фиг. 2А. Разпределение на жените според отговор на въпроса: „Правена ли Ви е оценка на 10-годишния фрактурен риск чрез модела FRAX?“; 2В. Сравняване на отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване“, между отделните възрастови групи; 2С. Сравняване на анамнезата за предходна фрактура между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли за необходимо провеждането на изследване за ОП?“; 2Д. Сравняване на анамнезата за предходна фрактура между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“; 2Е. „Смятате ли за необходимо провеждането на изследване за ОП?“; 2F. Сравняване на фрактурния риск за голяма FRAX ГОФ между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“

що заболяване (47 жени с фрактури), но разликата между групите не е значителна, фиг. 2D.

След сравняване на фрактурния риск за голяма остеопорозна фрактура (FRAX ГОФ) между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли за необходимо провеждането на изследване за ОП?“, не се установява статистически значима разлика ($p = 0.436$). Жените, които смятат за необходимо провеждането на изследване за ОП, имат по-висок фрактурен риск (17.2%) спрямо тези, които не го смятат за нужно (16.4%), но тази разлика не е значителна, фиг. 2E.

След сравняване на фрактурния риск за FRAX ГОФ между групите според отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“, също не се установява статистически значима разлика ($p = 0.158$). Жените, които смятат ОП за застрашаващо заболяване, имат по-висок фрактурен риск (17.8%) спрямо тези, които не го смятат за застрашаващо (17.5%), но тази разлика не е значителна, фиг. 2F.

Обсъждане

В настоящото проучване прави впечатление, че по-голямата част от пациентите определят общото си здравословно състояние като сравнително добро със стойности между „0“ и „5“ – 59.6%. След провеждане на остеоденситометрията обаче установяваме, че броят на жените с действително проблемно костно здраве е значително по-голям – 251/324 (77.5%), в сравнение с тези 59.6%. Почти 13.6% от жените в нашето проучване вече знаят по време на остеоденситометрията, че имат ОП. След провеждане на изследването установяваме, че те съставляват сравнително малък процент от жените с установена ОП – 46.8% (44/94). Този резултат е в синхрон с предходни проучвания, в които също се установява, че броят на жените, информирани и осъзнати по отношение на диагнозата ОП, е малък [13, 14]. Публикувани до момента проучвания показват, че пациентите са значително по-добре информирани за дислипидемия или високо кръвно налягане, отколкото за ОП [15], и са значително по-заинтересовани от малигнени, неврологични и сърдечни заболявания, отколкото от костното си здраве. В предходни проучвания е установено, че по-добре информираните хора имат по-високи стойности на КМП поради превенция в сравнение с неинформираните по проблема [16]. Поради тази причина трябва да се разработят специални програми за разпространение на информация

за ОП с възможност за самооценка на костното здраве и фрактурния риск чрез световно признати модели с цел по-добра превенция на заболяването [17]. Според получените резултати дяловете на жените, които смятат за необходимо изследването за ОП, и тези, които не го смятат за необходимо, са разпределени почти поравно (51.9% спрямо 48.1%). След провеждане на изследване с РЕМС установяваме, че 91.7% от жените, смятащи за нужно изследването за ОП, действително имат проблем с КМП, и 62.2% от жените, които не го смятат за нужно, също имат по-ниска от нормалната КМП. В други научни трудове също може да се види, че голям брой пациенти (55-62%) отказват измерването на костна плътност [18, 19, 20]. Причините, поради които пациентите в нашето проучване не считат за необходимо изследването за ОП, не са записани поотделно. Възможни причини за ниското желание може да бъдат липсата на заплащане на изследването от здравната каса и разнородната информация по отношение на предиктивния характер на остеоденситометрията за фрактурите [21]. Голяма част от жените смятат, че ОП е нормално износване на костта, свързано със старостта, и описват напредването ѝ като бавно. Дори жените, които преживяват патологична фрактура, не са сигурни за връзката ѝ с ОП и я считат за случайно събитие, независимо от ОП. По този начин, виждайки прогресията на ОП като бавна и неизбежна, пациентите не усещат спешността да се диагностицират и лекуват така осезателно, както при другите заболявания [22]. На въпроса дали пациентите смятат ОП за застрашаващо заболяване само 46.6% от жените отговарят с „да“, а останалите 53.4% – с „не“. Предходни проучвания също докладват, че пациентите масово не осъзнават сериозността на заболяването ОП. Само 13% от жените с ОП и 2% от тези без ОП в проучването на Lewiecki смятат, че лошото им костно здраве може да е причина за последната им фрактура, а 43% от жените с ОП посочват като основна причина за фрактурата тромбоза, а не лошото си костно здраве. Погрешните схващания относно причините за фрактури, както и последиците от тях, съчетани с недостатъчна информация по проблема, допринасят за по-малко спазване на лечението [23]. Следователно пациентите с ОП могат да възприемат тежестта на това заболяване по различен начин. Всеки пациент по свой индивидуален начин формира своите представи и притеснения относно болестта и изготвя

собствена стратегия за справяне с нея. По този начин подобренията комуникация между лекарите и пациентите по отношение на тежестта на заболяването и бъдещия риск от счупване може да улесни съвместното вземане на решение за лечение. Именно самосъзнанието на пациентите е водещ момент в диагностиката и лечението на ОП [13]. В настоящото проучване се установява, че рискът за голяма остеопорозна фрактура, изчислен според FRAX модела, не се различава значително в групите според отговора на въпросите: „Смятате ли за необходимо изследването за ОП“ и „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване“. Това показва, че пациентите с висок фрактурен риск не се чувстват застрашени от ОП и не смятат за необходимо провеждането на остеоденситометрия за изясняване на диагнозата. Въпреки липсата на статистически значима разлика между групите, жените, които вече са претърпели остеопорозна фрактура в миналото, се чувстват по-застрашени от ОП, както и усещат необходимостта от провеждане на остеоденситометрия. Следователно може да се каже, че някои от пациентите, особено след множество фрактури, вече са наясно с риска от ОП [16]. Като цяло обаче прави впечатление несъответствието между действителния риск от остеопорозни фрактури и този, оценен от пациента, което е съобщено и в други проучвания [24]. Това предполага голяма липса на самосъзнание от страна на пациента по отношение на проблема ОП [25]. Например, в датско проучване с над 20 000 пациенти се изследва как пациентите оценяват фрактурния си риск, свързан с ОП. Резултатите показат, че жените между 65 и 81 години обикновено подценяват риска си от счупване спрямо действително изчисления риск според FRAX модела [11]. Кохортното проучване GLOW с над 60 000 жени по подобен начин показва, че само 29% от пациентите, които вече са претърпели фрактура, вярват, че имат повишен

риск от счупване [26]. Според авторите несъответствието между самооценката и действително изчисления фрактурен риск се дължи на факта, че пациентите имат проблеми с възприемането си като рисков пациент или приписват настоящото си здравословно състояние на други причини [27]. За да се подобри самооценката за фрактурния риск, трябва да се повиши информираността на пациентите за ОП и последиците от нея [15]. При сравняване на отговора на въпроса: „Смятате ли ОП за застрашаващо заболяване?“, в различните възрастови групи установяваме, че колкото по-възрастни са жените, толкова по-рядко смятат ОП за застрашаващо заболяване. Подобни резултати се установяват и в други проучвания. Въпреки че разпространението на остеопорозните фрактури нараства с възрастта [28], броят на пациентите, които се чувстват застрашени от ОП, намалява с възрастта. Това може би е така, защото възрастните пациенти не разбират добре връзката между фрактурите и основното заболяване [29] и подценяват ефектите на ОП по отношение на вторични функционални увреждания и смъртността или просто се чувстват твърде стари и болни, за да считат за необходимо изследването за ОП, както и терапията за полезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това е първото проучване в България, в което се прави оценка за самоосъзнаването на пациентите за заболяването ОП и за свързания с него фрактурен риск. Понастоящем осъзнаването на ОП, както и на другите хронични заболявания, се определя като ниско, а повишаването на осведомеността е първата стъпка, която дългосрочно гарантира къмплайънс по отношение на терапията. Разработеният въпросник относно остеопорозния риск позволява използването му в научни и клинични проучвания.

DETERMINATION OF SELF-ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AND FRACTURE RISK AMONG WOMEN UNDERGOING OSTEODENSITOMETRY

N. Kirilov¹, S. Vladeva², F. Bischoff³, M. Kovachev¹, E. Bischoff⁴

¹Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

²Department of Health Care, Faculty of Medicine, Trakia University – Stara Zagora,

³IPSMP Rheumatology – Stara Zagora

⁴Faculty of Public Health and Healthcare, University „Prof. Dr Assen Zlatarov” – Burgas

Abstract. Osteoporosis (OP) is a metabolic bone disease that leads to a decrease in bone density and deterioration of the bone microarchitecture, increasing the risk of fractures. Its early detection, the calculation of fracture risk and the patient's self-assessment of the bone health status is a key moment for the prevention of osteoporotic fractures. The aim of this study was to investigate patients' self-assessment of OP and subsequent fracture risk. Among 324 women, before examining bone mineral density (BMD) with radiofrequency echographic multispectrometry (REMS), a survey with a self-report questionnaire for self-assessment of OP and fracture risk was conducted. It was found that 51.9% of women consider that the examination for OP is necessary, and 46.6% consider OP as a threatening disease. Unfortunately, only 8.3% knew they could self-assess their fracture risk and 0.6% had ever had their 10-year fracture risk assessed using the "FRAX" model. Interestingly, the older the women were, the less often they consider OP as a threatening disease. 77.5% of the women studied had a decreased bone density, measured with REMS. This demonstrates poor education and self-awareness of the patients regarding OP, as well as the lack of an objective assessment of the risks associated with it, and the need to conduct osteodensitometry.

Key words: self-assessment, osteoporosis, fracture risk, REMS

INTRODUCTION

Osteoporosis (OP) is also called the "silent disease" because it is characterized by a lack of symptoms and therefore patients are not always aware of their disease or the associated risk of fractures. Thus, they become aware of the disease only after a fracture has occurred, failing to take the necessary measures in time.

Health self-assessment and the perceived risk of disease occurrence have a mediating role in shaping the health behavior of the individual and the frequency of medical visits performed [1, 2]. In the world as a whole, awareness of OP, as well as other chronic diseases, is defined as low. Raising awareness is the first step to ensure long-term compliance with therapy [3, 4].

The World Health Organization identifies five areas that influence awareness of chronic diseases and, accordingly, compliance with long-term therapy, including OP [5]. According to these five directions, it is assessed whether after the diagnosis the patient would follow the recommendations regarding the therapy. The factors that influence these directions are grouped into 5 groups:

- Factors related to therapy (including side effects and established benefit)

- Socio-economic factors (including age and education)

- Patient-related factors (including fear, expectations, knowledge and motivation)

- Disease-related factors (severity of symptoms)

- Factors related to the health care system (physician-patient relationship, cost bearing).

A large study on OP investigating the awareness of OP in a group of women who underwent quantitative ultrasound osteodensitometry was done in China [6]. After completing the examination, individuals were asked if they would be willing to complete a OP awareness questionnaire designed by three OP experts, which include demographic characteristics (gender, age, height, weight, menopause, education, history of fracture in details, including the age at which the fracture occurred and its anatomical location and cause) and six simple basic awareness questions. The majority of people with a history of fracture in this study were not yet aware of OP.

For people undergoing a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scan, it is important to understand the doctor reporting their results so that they are aware of the need for action to be taken regarding the problem. A survey regarding awareness of OP found a poor understanding of the problem – only 36% of the population with an

average age of 58.6 years, of which 51.8% were men with BMD in the osteoporotic range after DXA examination [7].

Lack of medication adherence is also a well-documented problem for the OP population. It is estimated that between 30-50% of patients do not continue to take medications as recommended [8]. Health literacy may play a role in those who do not undergo DXA scans and do not adhere to treatment. A population with lower health literacy is not only less likely to have a DXA scan, but also less likely to adhere to prescribed therapy.

Although there are studies assessing whether women with peri- and postmenopausal fractures believe their fracture is related to OP, it is unknown whether they understand that they are at increased risk of future fracture. Furthermore, no study evaluated factors such as age, sex, or OP diagnosis that may be associated with perception of subsequent fractures in patients with pathologic ones. The aim of previous studies was to assess whether patients with a low-energy fracture perceive themselves as a risk individual for future fractures and to identify the factors that lead the patient to believe that they are at risk for future fractures [9].

The perception of OP in a studied group of people is related to the current use of some drugs [10]. In this case, previous bone density testing or the diagnosis of OP were the only factors associated with active consideration or current use of medication for OP in patients with hip fracture. Therefore, communicating to patients with a pathologic fracture that they are at risk of future fracture may be critical in increasing the likelihood that these patients will accept OP therapy [11]. It has been shown that if women understand the beneficial impact of a behavior (e.g. calcium intake) associated with OP, they are more likely to benefit from this knowledge. Self-management is an important component of the OP treatment.

The aim of the current study was to determine the self-assessment of osteoporosis and fracture risk among women undergoing osteodensitometry.

MATERIALS AND METHODS

An anonymous survey among 324 women was conducted before the examination with radiofrequency echographic multispectrometry (REMS). For this purpose, a self-assessment questionnaire for OP and fracture risk was developed and applied. The questionnaire contains informa-

tion about age, body measurements (height and weight) and current self-assessed health status using a visual numerical one-dimensional rating scale. Subjects were asked to indicate the level of the rating scale that corresponds to their subjective perception of the characteristics. "0" corresponds to full health (= completely healthy) and "10" corresponds to severe disease (= very sick). Additionally, a symbolic rating scale in the form of smiles was used to facilitate older patients who no longer have the abstraction required for numerical scales [12].

In order to assess the awareness of the problem of osteoporosis risk, questions were included with the answer generated in dichotomous nominal scale as yes/no response options, which aim to assess not only the awareness of belonging to the disease OP, but also the willingness of the patients to conduct screening for OP as well as to assess their awareness of fracture risk. Questions included information about patients' own need for OP testing and self-reported perception of the threat of the disease. It is also assessed whether OP is already known or diagnosed, and whether a fracture risk assessment has been carried out.

Statistical evaluation was performed using the SPSS version 19.0 program.

RESULTS

Out of a total of 324 women, 44 women (13.6%) were known to have OP. They represented 46.8% (44/94) of the women with diagnosed OP with the REMS examination, Fig. 1A. 168 women (51.9%) believed that the examination for OP is necessary. Of these, 62 women (36.9%) had OP, 92 women (54.8%) had osteopenia, and the remaining 14 women (8.3%) had normal BMD. 156 women from a total of 324 examined patients did not consider the OP examination necessary, but nevertheless decided to undergo it. Of these, 32 women (20.5%) had OP, 65 women (41.7%) had osteopenia and 59 women (37.8%) had normal BMD, Fig. 1B. Out of 324 examined women, 151 women (46.6%) considered OP as a threatening disease, and the remaining 173 women (53.4%) did not define OP as a threatening disease, Fig. 1C. Of the 324 examined patients, only 27 women (8.3%) knew that they could self-assess their fracture risk, and the remaining 297 women (91.7%) did not know that they could self-assess their fracture risk, Fig. 1D.

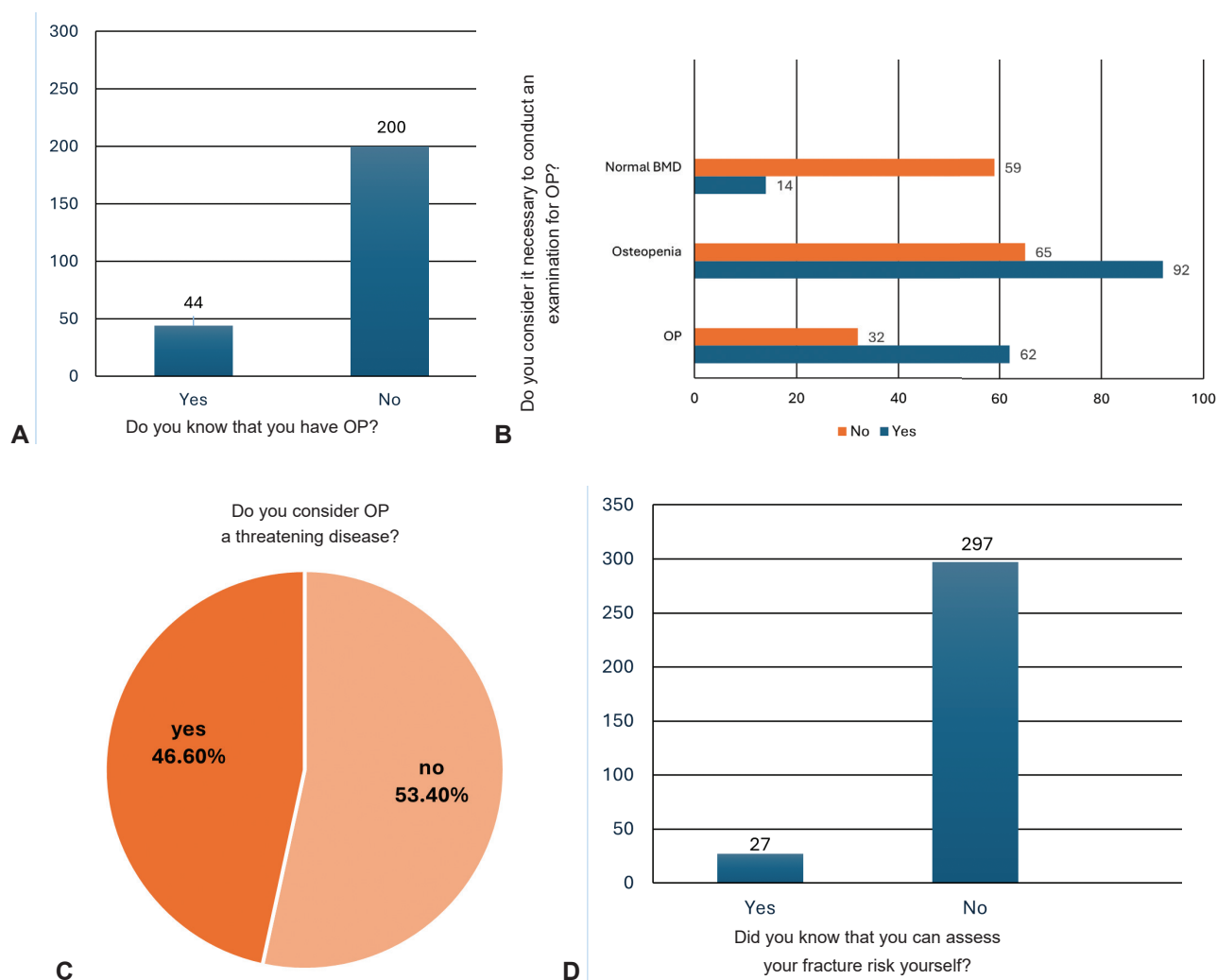


Fig. 1. 1A. Distribution of women according to their answers to the question: "Do you know that you have OP?"; 1B. Distribution of women according to the answers to the question: "Do you consider it necessary to conduct an examination for OP?" and the established diagnosis after osteodensitometry with REMS; 1C. Distribution of women according to the answers to the question: "Do you consider OP a threatening disease?"; 1D. Distribution of women according to the answers to the question: "Did you know that you can assess your fracture risk yourself?"

Of the 324 patients studied, only 2 women (0.6%) ever had their 10-year fracture risk assessed using the "FRAX" model, Fig. 2A. When comparing the answer to the question "Do you consider OP a threatening disease?" in the different age groups, we found that the older the women were, the less often they considered OP as a threatening disease, Fig. 2B. After comparing the history of previous fracture between the groups according to the answer to the question: "Do you consider it necessary to conduct an exam for OP?" no statistically significant difference was found ($p = 0.065$). Women who considered it necessary to conduct a screening for OP had a more frequent history of fractures (62 women) than those who did not consider investigation for OP

necessary (45 women), but the difference between groups was not significant, Fig. 2C.

After conducting a comparison of the history of previous fractures between the groups according to the answer to the question: "Do you consider OP a threatening disease?" also no statistically significant difference was found ($p = 0.123$). Women who considered OP as a threatening disease had a more frequent history of fractures (60 women with fractures) compared to those who did not consider OP as a threatening disease (47 women with fractures), but the difference between the groups was not significant, Fig. 2D.

After comparing the fracture risk for a major osteoporotic fracture (FRAX MOF) between the groups

according to the answer to the question: “Do you consider it necessary to conduct an examination for OP?” no statistically significant difference was found ($p = 0.436$). Women who consider it necessary to conduct an examination for OP have a higher fracture risk (17.2%) compared to those who do not consider it necessary (16.4%), but this difference is not significant, Fig. 2E.

After comparing the fracture risk for FRAX MOF between the groups according to the answer to the question: “Do you consider OP a threatening disease?” also no statistically significant difference was found ($p = 0.158$). Women who consider OP a threatening disease have a higher fracture risk (17.8%) compared to those who do not consider it threatening (17.5%), but this difference is not significant, Fig. 2F.

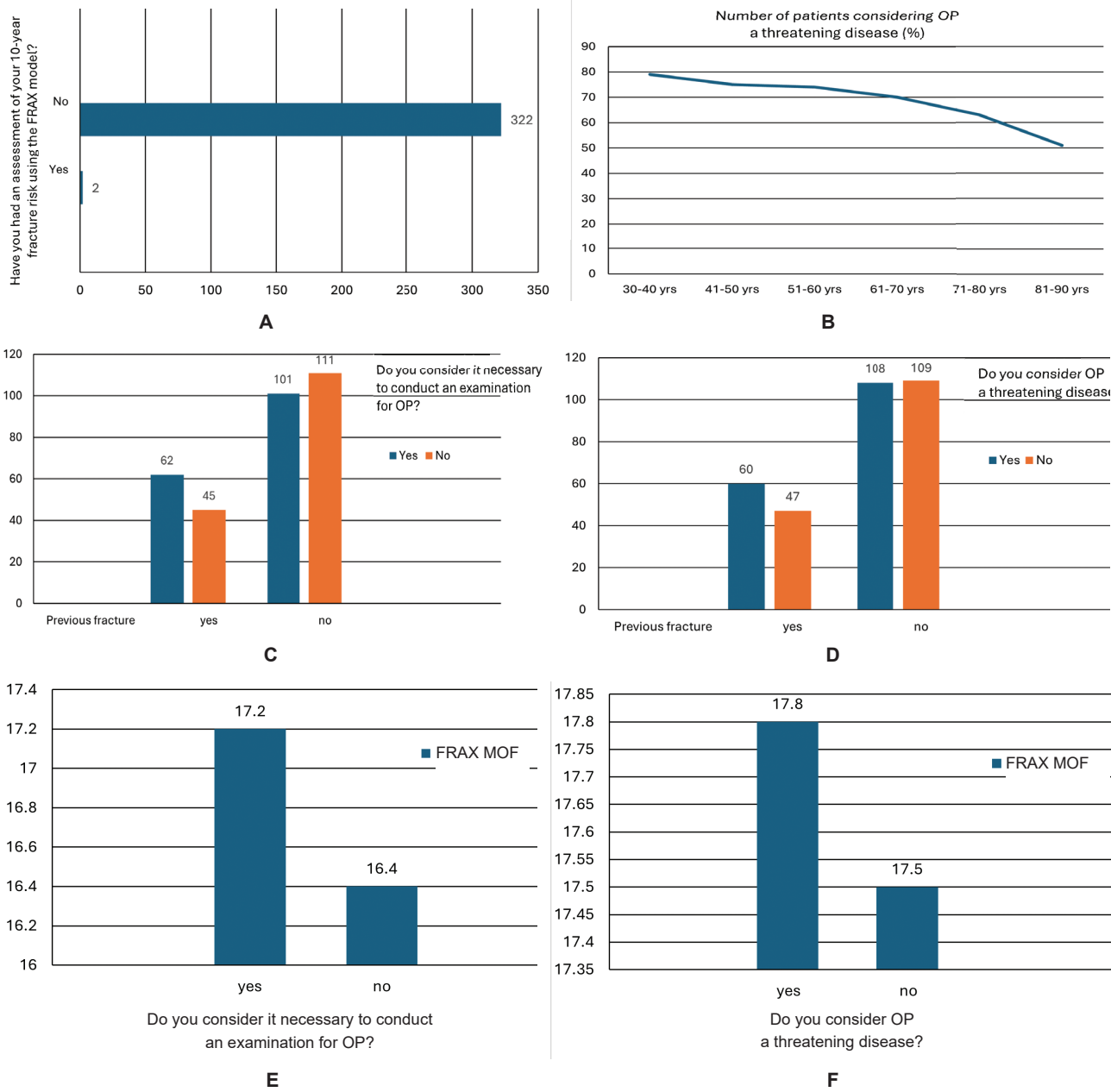


Fig. 2. 2A. Distribution of women according to answers to the question: “Have you had an assessment of your 10-year fracture risk using the FRAX model?”; 2B. Comparison of the answers to the question: “Do you consider OP a threatening disease” between different age groups; 2C. Comparison of the history of previous fracture between the groups according to the answer to the question: “Do you consider it necessary to conduct an examination for OP?”; 2D. Comparison of the history of previous fracture between the groups according to the answers to the question: “Do you consider OP a threatening disease?”; 2E. “Do you consider it necessary to conduct an examination for OP?”; 2F. Comparison of fracture risk for large FRAX MOF between groups according to the answers to the question: “Do you consider OP a threatening disease?”

DISCUSSION

In the present study, it is striking that the majority of patients (59.6%) define their general health status as relatively good with values between “0” and “5”. However, after performing the osteodensitometry, we found that the number of women with actual problem in the bone health is significantly higher – 251/324 (77.5%) compared to the above cited 59.6%. Almost 13.6% of women in our study had already known at the time of osteodensitometry that they had OP. After conducting the research, we found that they make up a relatively small percentage of women with established OP – 46.8% (44/94). This result agrees with previous studies, which also found that the number of women informed and aware of the diagnosis of OP is low [13, 14]. Published studies to date show that patients are significantly better informed about dyslipidemia or high blood pressure than about OP [15] and are significantly more interested in malignant, neurological and cardiac diseases than in their bone health. Previous studies have found that better informed people have higher BMD values due to prevention compared to uninformed people [16]. For this reason, special programs should be developed to disseminate information about OP with the possibility of self-assessment of bone health and fracture risk through globally recognized models in order to better prevent the disease [17]. According to the obtained results, the number of women who consider it necessary to perform the OP examination and those who do not consider it necessary are almost equally distributed (51.9% versus 48.1%). After conducting a study with REMS, we found that 91.7% of women who consider it necessary to be tested for OP actually had a BMD problem, and 62.2% of women who did not consider it necessary also had a lower than normal BMD. In other scientific works, it can also be seen that a large number of patients (55-62%) refuse to perform bone density measurement [18, 19, 20]. The reasons why patients in our study did not consider OP testing necessary were not recorded separately. Possible reasons for the low willingness may be the lack of reimbursement for the examination by the public health fund and the heterogeneous information regarding the predictive nature of osteodensitometry for fractures [21]. A large proportion of women believe that OP is normal bone wear and tear associated with old age and describe its progression as slow. Even women who experience a pathologic fracture are uncertain about its relationship to OP and consider it an incidental event independent of OP. Thus, seeing the progression of

OP as slow and inevitable, patients do not feel the urgency to diagnose and treat themselves as strongly as in other diseases [22]. When asked whether patients consider OP a threatening disease, only 46.6% of women answered yes, and the remaining 53.4% – no.

Previous studies have also reported that patients are largely unaware of the seriousness of OP. Only 13% of women with OP and 2% of those without OP in Lewiecki's study believed that their poor bone health could be the cause of their most recent fracture, and 43% of women with OP mentioned clumsiness as the main reason for the fracture, and not the poor bone health. Misconceptions about the causes of fractures as well as their consequences, combined with insufficient information on the problem, contribute to bad compliance with treatment [23]. Therefore, patients with OP may perceive the severity of this disease differently. Each patient in their own individual way forms their ideas and worries about the disease and prepares their own strategy for dealing with it. Thus, improved communication between physicians and patients regarding disease severity and future fracture risk may facilitate shared treatment decision making. It is the patients' self-awareness that is a leading point in the diagnosis and treatment of OP [13]. In the present study, it was found that the risk of a MOF, calculated according to the FRAX model, did not differ significantly between the groups according to the answer to the questions: “Do you consider the examination for OP necessary” and “Do you consider OP a threatening disease”. This shows that patients with a high fracture risk do not feel threatened by OP and do not consider it necessary to carry out osteodensitometry to clarify the diagnosis. Despite the lack of a statistically significant difference between the groups, women who had already suffered an osteoporotic fracture in the past felt more at risk of OP, as well as the need to perform osteodensitometry. Therefore, it can be said that some of the patients, especially after multiple fractures, are already aware of the risk of OP [16]. In general, however, the discrepancy between the actual risk of osteoporotic fractures and that assessed by the patient is striking, which has also been reported in other studies [24]. This suggests a great lack of self-awareness on the aspect regarding the OP problem [25]. For example, a Danish study of over 20,000 patients examined how patients assessed their fracture risk related to OP. The results showed that women between 65 and 81 years of age generally underestimated their risk of fracture compared to the actual risk calculated according to the FRAX

model [11]. The GLOW cohort study of over 60,000 women similarly showed that only 29% of patients who had already suffered a fracture believed they had an increased risk of fracture [26]. According to the authors, the discrepancy between self-estimated and actually calculated fracture risk is due to the fact that patients have problems in perceiving themselves as a risk patient or attribute their current health status to other causes [27]. To improve self-assessment of fracture risk, patients' awareness of OP and its consequences should be increased [15]. When comparing the answer to the question "Do you consider OP a threatening disease?" in the different age groups, we found that the older women were, the less often they considered OP as a threatening disease. Similar results have been found in other studies. Although the prevalence of osteoporotic fractures increased with age [28], the number of patients who feel at risk for OP decreases with age. This may be because elderly patients do not well understand the relationship between fractures and the underlying disease [29] and underestimate the effects of OP in terms of secondary functional impairment and mortality, or simply feel too old and ill to consider the examination for OP as well as therapy useful.

CONCLUSION

This is the first study to assess patients' self-awareness of OP disease and the associated fracture risk in Bulgaria. Awareness of OP, like other chronic diseases, is currently defined as low, and raising awareness is the first step to ensure long-term compliance with therapy. The developed osteoporosis risk questionnaire could be used in scientific and clinical studies.

Библиография / References

- Nützel A et al. Self-rated health in multimorbid older general practice patients: a cross-sectional study in German, BMC Family practice 2014; 15(1): 1471-2296.
- Sales JM, Irwin CE. Theories of Adolescent Risk Taking: The Biopsychosocial Model. In Ralph J. DiClemente, John S. Santelli, Richard A. Crosby (Hrsg.) Adolescent Health. Understanding and Preventing Risk Behaviors. San Francisco: Jossey-Bass. 2009.
- Gold D, Williams S, Weiss R, et al. Physician- and patient-reported disease severity in adults with osteoporosis: a US Cross-Sectional Survey. Endocrine Pract. 2018; 24:Abst#536.
- Gold DT, Silverman SL. Osteoporosis self-management: Choices For Better Bone Health. South.Med.J. 2004; 97, 551-554.
- De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003; 2(4):323.
- Jingjing Xu et al. awareness of osteoporosis and its relationship with calcaneus quantitative ultrasound in a large Chinese community population. Clinical Interventions in Aging 2013;8 789-796.
- Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS et al.. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. N Engl J Med. 2012; 366(3):225-233.
- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. Ann Intern Med. 2014; 161:711-23.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004; 35:375-382.
- Barcenilla-Wong AL, Chen JS, March LM, Concern and risk perception: effects on osteoprotective behaviour. J Osteoporos 2014; 142546.
- Rothmann MJ, Ammentorp J, Bech M et al. Self-perceived fracture risk: factors underlying women's perception of risk for osteoporotic fractures: the Risk-Stratified Osteoporosis Strategy Evaluation study (ROSE). Osteoporosis Int 2015; 26:689-697.
- Universität zu Köln, L. f. a. P. (2002). Einführung in die psychologische Methodenlehre. URL: http://www.uni-koeln.de/phillfak/psych/allgemeine/downloads/einfmethoden/Methodenlehre_Urteilen_Testen_A.pdf (Stand:06/11/2018).
- Lewiecki EM, Leader D, Weiss R, Williams SA. Challenges in osteoporosis awareness and management: results from a survey of US postmenopausal women. J Drug Assess. 2019;8(1):25-31.
- Senthilraja M, Cherian KE, Jebasingh FK et al. Osteoporosis knowledge and beliefs among postmenopausal women: A cross-sectional study from a teaching hospital in southern India. J Family Med Prim Care. 2019;8(4):1374-1378.
- Langer FW, da Silveira Codevilla AA, Brighenti R et al. Low self-awareness of osteoporosis and fracture risk among postmenopausal women. Arch Osteoporos 2016; 11:27.
- Xu J, Sun M, Wang Z, et al. Awareness of osteoporosis and its relationship with calcaneus quantitative ultrasound in a large Chinese community population. Clin Interv Aging. 2013; 8:789-796.
- Madzharova R, Kirilova E, Petranova T, Nikolova M. Assessment of the activity for self care in women with osteoporosis, Science and Technologie Volume VIII, 2018, Number 1: Medical biology studies, clinical studies, social medicine and health care,1-6.
- Bliuc D, Eisman JA, Center JR. A randomized study of two different information-based interventions on the management of osteoporosis in minimal and moderate trauma fractures. Osteoporos Int. 2006; 17(9):1309-1317.
- Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(12):6392-6395.
- Harrington JT, Barash HL, Day S, Lease J. Redesigning the care of fragility fracture patients to improve osteoporosis management: a health care improvement project. Arthritis Rheum. 2005;53(2):198-204.
- Wilkin TJ, Devendra D. Bone densitometry is not a good predictor of hip fracture. BMJ. 2001;323(7316):795-797.
- Alami S, Hervouet L, Poiraudou S et al. Barriers to Effective Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A Qualita-

- tive Study of Patients' and Practitioners' Views. PLoS One. 2016;11(6):e0158365.
23. Tosteson AN, Melton LJ, 3rd, Dawson-Hughes B et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States perspective. Osteoporos Int. 2008; 19:437-47.
24. Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. National Institute for Health and Care Excellence; 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55492.0/>
25. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164:1108-1112.
26. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE et al. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. Osteoporosis Int 2014; 25:85-95.
27. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. J Bone Miner Res. 2012; 27:301-308.
28. Meisinger C, Wildner M, Stieber J et al. Epidemiologie der Extremitätenfrakturen (Epidemiology of limb fractures). Orthopade. 2002 Jan;31(1):92-99
29. Fok M, Leung HB, Lee WM. Osteoporosis: public awareness, commitment, and perspectives. Hong Kong Med J. 2008;14(3):203-208.

Постъпила за печат: 23.08.2024 г.

Submitted: 23.08.2024

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Никола Кирилов Кирилов, дм
тел: 0882620866
е-mail: kirilov_9@abv.bg
ORCID: 0000-0001-7668-2448

✉ *Correspondence address:*

Nikola Kirilov Kirilov, MD
тел: 0882620866
е-mail: kirilov_9@abv.bg
ORCID: 0000-0001-7668-2448

SARCOPENIA AND SPONDYLOARTHRITIS ACTIVITY AND FUNCTIONAL ASSESSMENT

S. A. Tabra, A. A. El Shintenawy, M. H. Abu-Zaid, E. Elshintenawy

Department of Rheumatology and Rehabilitation, Tanta University, Faculty of Medicine – Egypt

Abstract. Background: Sarcopenia is a progressive loss of muscle mass and strength; this may cause increased morbidity and mortality. Rheumatic diseases as spondyloarthropathies have greater risks of developing sarcopenia. **Objectives:** To assess sarcopenia in Egyptian patients with psoriatic arthritis (PSA) and axial spondyloarthritis (axSPA) and investigate the relation between sarcopenia and different factors. **Methods:** This study included 56 PSA (Group I), 58 axSPA patients (Group II), and 60 healthy controls (Group III). Demographic data were collected, and disease activity was assessed using Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) score for PSA patients and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) for axSPA patients. Functional assessment was done using Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) for axSPA patients and Health Assessment Questionnaire (HAQ) for PSA patients. Sarcopenia was assessed by measuring muscle mass, muscle strength, and physical performance. **Results:** There was no significant difference between study groups regarding age and BMI. None of the studied patients had definite sarcopenia, twelve PSA patients (21.43%), and fifteen axSPA patients (25.86%) had probable sarcopenia, while seven PSA and five axSPA patients had pre-sarcopenia. We found significant differences between PSA and controls regarding muscle quantity, muscle strength, and muscle performance, while we found significant differences between axSPA and controls regarding muscle strength, and muscle performance. The risk of probable sarcopenia in axSPA patients increased with increasing age and ASDAS-CRP, and in PSA patients it increased with increasing age, DAPSA and HAQ. **Conclusions:** Probable sarcopenia was significantly increased in PsA and axSPA. Our analysis suggests that age and disease activity were associated with the development of sarcopenia in PSA and axSPA.

Key words: psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, sarcopenia, disease activity

INTRODUCTION

Sarcopenia is characterized by a gradual and widespread loss of muscle mass, a deterioration in muscle function, and a decrease in physical performance that raises the risk of frailty, disability, and death. While sarcopenia was previously considered an age-related disease, it is now recognized that chronic inflammatory conditions can also lead to secondary sarcopenia [1].

Several diagnostic criteria for sarcopenia with different outcome thresholds have been developed [2, 3, 4, 5]. Recently, according to the updated definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2), low muscle strength as a mandatory criterion for probable sarcopenia and sarcopenia is defined as the combination of low muscle strength and low muscle quantity or quality. Sarcopenia is classified as severe when reduced muscle strength, low muscle quantity/quality, and low physical performance have been observed [6].

Loss of muscle mass has different theories for its pathogenesis but proinflammatory cytokines are

involved in its pathogenesis. TNF and other inflammatory cytokines are believed to cause muscle catabolism [7].

Spondyloarthropathy is a group of chronic inflammatory rheumatic diseases, which share some of the clinical symptoms and genetic basis [8].

Few research evaluated secondary sarcopenia in rheumatic disorders; studies on sarcopenia in SPA are few and showed conflicting results due to the use of differing diagnostic criteria for sarcopenia in SpA. They evaluate muscle mass index without taking into consideration physical performance or muscle strength [9, 10, 11, 12].

The aim of this study was to assess sarcopenia in Egyptian patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis and investigate the relation between sarcopenia and different factors.

MATERIALS AND METHODS

A case-control study was conducted at a single center (as cross-sectional study design makes it possible to investigate multiple risk factors at once).

Setting

Patients were recruited from the Rheumatology and Rehabilitation Department outpatient clinic, *** University Hospitals.

Patients

The study included 60 adult patients who fulfilled CASPAR [13] criteria for PsA, 60 axial spondyloarthritis patients who fulfilled ASAS classification criteria [14], and 60 healthy volunteers matched for age and gender. "A total of 60 is required to achieve 80% study power at 95% confidence level with a margin of error equal to 5%". Patients who have other dermatological or rheumatological disorders, immobilization for a period longer than 15 days in the last 6 months, other possible causes of secondary sarcopenia as malnutrition, diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, and recent steroid therapy (over the last three months) were excluded from the study.

Duration of the study was thirteen months (from March 2023 to March 2024).

Ethics approval and consent to participate

This study has been approved by the institution's ethics board with permission number 36264PR161/3/23 and is in accordance with the Declaration of Helsinki's ethical principles as well as the ethical standards of the *** Faculty of Medicine. Informed consent was taken from each patient according to the local ethical commission.

Clinical assessment

Demographic data and a thorough medication history were recorded. The activity of PSA was estimated using the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) score [15], which is a numerical summation of 66 swollen and 68 tender joint counts, pain, patient global assessment (PGA), and C-reactive protein (CRP (mg/dL)). Levels of disease activity were divided into four categories: remission (0-4), low disease activity (5-14), moderate disease activity (15-28), and high disease activity (>28). Disease Activity in axial spondyloarthritis patients was assessed using AS-DAS-CRP [16]. Level of activity was divided into inactive disease (< 1.3), low disease activity (1.3-2.1), high disease activity (2.1-3.5), and very high disease activity (> 3.5). Functional assessment was done using the Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) [17] for AS patients and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) [18]. for PSA patients.

Assessment of sarcopenia:

Sarcopenia was defined as low muscle mass and reduced skeletal muscle strength, probable

sarcopenia was defined as low muscle strength, while severe sarcopenia was defined as low muscle mass, reduced skeletal muscle strength, and low physical performance according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 [6]. Low muscle mass alone without muscle strength or physical performance impairment was considered pre-sarcopenia [2].

a. Muscle strength:

- During the examination, the subjects remained seated, with their hands firmly gripping the dynamometer and their elbows bent at 90 degrees. Three measurements were collected with each arm for a total of six, with brief breaks in between. The patients should be asked to squeeze as firmly and tightly as they can for 3-5 seconds for each of the 6 trials; the highest measurement of the 6 trials is recorded as the final result [19]. Muscle strength of handgrip was considered low if it was less than 27.0 kg for men and less than 16.0 kg for women according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 [20].

- Chair stand test: participants were asked to stand up from their chairs once and cross their arms across their chests. If the result was positive, they were instructed to rise and sit down again five times as quickly as they could. The duration needed to perform five rises was timed, starting when they were seated and instructed to begin, and ending when they had stood up straight for the fifth time. It is considered abnormal if the result is more than 15 seconds for five rises [21].

b. Muscle quantity by Lee equation: Skeletal muscle (kg) = $0.244 \times \text{body weight (kg)} + 7.80 \times \text{height (m)} - 0.098 \times \text{age (y)} + 6.6 \times \text{sex} + \text{race} - 3.3$. (where female = 0 and male = 1; race = 0 [White and Hispanic], race = 1.4 [Black] and race = - 1.2 [Asian]). The Egyptian race is considered white according to the federal government.

Muscle mass index (MMI) can be obtained by a simple formula: muscle mass/ height².

Low muscle quantity is considered if it is less than 7.0 kg/m² in men and less than 5.5 kg/m² in women [22].

c. Physical performance was assessed using gait speed [23]. A 4-meter track was used to time the patients' movements; the stopwatch started when the patient's foot touched the first marker and stopped when it crossed the second. A gait speed of ≤ 0.8 m/s was considered slow, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2).

Laboratory assessment:

Routine laboratory assessment: erythrocyte sedimentation rate (ESR) by Westergren method and CRP.

Statistical analysis

SPSS version 20 was used for statistical analysis of the data [24]. Numbers and percentages were used to describe the qualitative data. The Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests were used to verify the normality of distribution. The mean, standard deviation, median, and inter-quartile range (IQR) were used to characterize the quantitative data. The categorical data were compared using the chi-square test. Student t-test was used to compare two groups for normally distributed quantitative variables while ANOVA test was used for normally distributed quantitative variables to compare between more than two groups and the post hoc test for pairwise comparisons. On the other hand, Mann–Whitney test was used to compare two groups for not normally distributed quantitative variables. Kruskal–Wallis test was used to compare more than two groups for not normally distributed quantitative variables. Correlation between variables was done by Pearson’s correlation coefficient. For evaluation of the factors associated with

probable sarcopenia the univariate and multivariate analyses were done (only covariates showing a p-value < 0.05 at univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis). P values less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

One hundred and fourteen patients had completed this study (56 PSA patients and 58 axSPA patients), beside 60 healthy controls. 50% of PSA patients were males, while 88% of axSPA patients were males. There was no significant difference between PSA patients, axSPA patients, and controls regarding age and BMI. Eight PSA patients were in remission, twenty in low disease activity, and twenty-eight were in moderate disease activity, while no one was in high disease activity. Regarding axSPA, 10 patients were inactive, 31 had low disease activity, 13 in high disease activity, while 4 patients had very high disease activity.

Seventy-one percent of PSA patients were receiving bDMARDs, while all axSPA patients were receiving bDMARDs. The demographic and disease-related characteristics of the patients and controls were mentioned in Table 1.

Table 1. Demographic and disease-related characteristics of the patients and controls

	PSA patients (56)		axSPA patients (58)		Controls (60)		P value
	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	
Age (years)	39.11 ± 6.95	39.5 (5)	40.66 ± 6.96	41 (5)	40.72 ± 10.74	42 (11)	0.35
Sex: (male/female)	28/28		51/7		24/36		< 0.0001*
BMI	28.1 ± 2.46	27.72 (3.66)	27.14 ± 2.99	27.15 (3.58)	26.92 ± 3.64	25.96 (5.21)	0.078
Duration of disease (ys)	5.78 ± 2.75	5.5 (4)	10.31 ± 6.84	15 (6)	NA	NA	< 0.0001*
Smoking: (yes/no)	11/45		9/49		9/51		0.77
Comorbidities (yes/no)	18/38 Single: 11 Multiple: 7		9/49 Single: 7 Multiple: 2		NA		
Disease activity	DAPSA: (N of patients) • Remission:8 • Low disease activity:20 • Moderate disease activity:28 • High disease activity:0		ASDAS-CRP: (N of patients) • Inactive:10 • Low disease activity:31 • High disease activity:13 • Very high disease activity:4		NA		
Functional assessment	HAQ:1.21 ± 0.47	1.35(0.7)	BASFI: 4.8 ± 1.19	5 (1.48)			
Treatment received: csDMARDs bDMARDs	16 40		0 58		NA NA		

BMI body mass index, PSA psoriatic arthritis, axSPA axial spondyloarthritis, csDMARDs conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs biologic disease modifying antirheumatic drugs. DAPSA Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, HAQ: health assessment questionnaire, BASFI: Bath ankylosing spondylitis functional index. IQR: Interquartile range.

Significant p value if < 0.05*

None of the studied patients had sarcopenia, twelve PSA patients (21.43%) and fifteen axSPA patients (25.86%) had probable sarcopenia (defined as low muscle strength), while low physical performance (assessed by gait speed) was found in 8 PsA patients, and 6 axSPA patients. Seven PSA, and five axSPA patients had pre-sarcopenia.

By using ANOVA, and Post Hoc Tukey evaluation in normally distributed quantitative variables and using Kruskal–Wallis test with Post Hoc test for not normally distributed quantitative variables, we found significant differences between PSA patients and controls regarding muscle quantity using the Lee equation, muscle strength (using chair stand test, and hand grip), and muscle performance using gait speed test. While we found significant differences between axSPA patients and controls regarding muscle strength using the chair stand test, and muscle performance using the gait speed test. Sarcopenia assessment in patients and controls was mentioned in Table 2 in detail.

Regarding PsA group, we found a significant correlation between muscle power and both DAP-

SA and HAQ (dynamometer measurements were significantly negatively correlated with DAPSA and HAQ “ $r = -0.39$, -0.32 correspondingly” and chair stand test duration was significantly positively correlated with DAPSA and HAQ “ $r = 0.69$, 0.58 correspondingly”). Also, gait speed was significantly negatively correlated with DAPSA “ $r = -0.66$ ”.

Regarding AxSPA group, we found a significant positive correlation between chair stand test duration and both ASDAS and BASFI “ $r = 0.64$, 0.32 correspondingly”. Also, gait speed was significantly negatively correlated with BASFI “ $r = -0.28$ ”.

When comparing PSA patients who had probable sarcopenia with those without probable sarcopenia, we found that the PSA patients with probable sarcopenia had significantly older age, higher disease activity, higher ESR and CRP, higher HAQ measurements, lower muscle mass indices, and slower gait speed. Regarding axSPA, we found that patients with probable sarcopenia had significantly older age, higher disease activity, and slower gait speed (Table 3, 4).

Table 2. Sarcopenia assessment in patients and controls

	PSA patients (56)		axSPA patients (58)		Controls (60)		P value	
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	ANOVA or Kruskal–Wallis	Post Hoc
Muscle Mass Index (kg/m ²)	9.19 $\pm$ 3.55	11.27 (1.89)	10.55 $\pm$ 3.94	11.1 (1.15)	11.52 $\pm$ 3.92	9.9 (2.45)	0.0051*	GI:GII 0.301 GI:GIII 0.0035* GII:GIII 0.169
Hand grip strength (by dynamometer)	19.63 $\pm$ 2.67	20 (3)	24.67 $\pm$ 18.94	30 (24.5)	27.64 $\pm$ 9.38	26 (10.25)	< 0.0001*	GI:GII < 0.0001* GI:GIII < 0.0001* GII:GIII 0.065
Chair stand test (sec)	14.6 $\pm$ 4.97	13.5 (3.5)	16.43 $\pm$ 5.35	15 (6.75)	9.08 $\pm$ 1.81	9 (2.5)	< 0.0001*	GI:GII 0.566 GI:GIII < 0.0001* GII:GIII < 0.0001*
Gait speed (m/s)	0.98 $\pm$ 0.19	1 (0.2)	1.03 $\pm$ 0.24	1 (0.28)	1.22 $\pm$ 0.38	1.05 (0.4)	< 0.0001*	GI:GII 0.556 GI:GIII < 0.0001* GII:GIII 0.0011*

PSA psoriatic arthritis, axSPA axial spondyloarthritis, IQR: Interquartile range.
Significant p value if < 0.05*

Table 3. Comparison of PSA patients with or without probable sarcopenia

	PSA patients without probable sarcopenia (44)		PSA patients with probable sarcopenia (12)		P
	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	Mean $\pm$ SD	Median (IQR)	
Age	37.72 $\pm$ 6.54	38 (6)	46.0 $\pm$ 3.71	48 (8)	0.023*
Sex (M/F)	24/20		4/8		0.193
Duration	5.86 $\pm$ 2.84	5 (3.25)	6.0 $\pm$ 2.56	6 (6)	0.992
BMI	28.96 $\pm$ 3.81	27.7 (7.59)	27.27 $\pm$ 1.17	27.76 (2.62)	0.13
ESR	28.55 $\pm$ 11.49	28 (10)	42.67 $\pm$ 2.15	43 (5)	0005*
CRP	5.72 $\pm$ 6.01	4 (3)	8.66 $\pm$ 0.98	8 (2)	< 0.0001*
DAPSA	5.36 $\pm$ 4.17	4 (1)	11.67 $\pm$ 4.38	13 (10)	< 0.0001*
HAQ	1.17 $\pm$ 0.36	1 (0.6)	1.63 $\pm$ 0.35	1.6 (0.33)	0.0009*
MMI	10.93 $\pm$ 1.36	11.22 (0.94)	10.08 $\pm$ 1.36	9.6 (2.85)	0.0168*
Gait speed	1.03 $\pm$ 0.15	1 (0.3)	0.77 $\pm$ 0.17	0.7 (0.4)	0.0003*

BMI body mass index, PSA psoriatic arthritis, axSPA axial spondyloarthritis, DAPSA Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, HAQ: health assessment questionnaire, MMI: muscle mass index, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, IQR: Interquartile range.
Significant p value if < 0.05*

Table 4. Comparison of axSPA patients with or without probable sarcopenia

	axSPA patients without probable sarcopenia (43)		axSPA patients with probable sarcopenia (15)		P
	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	
Age	39.33 ± 6.24	41 (5)	44.47 ± 7.73	44 (7)	0.0125*
Sex (M/F)	40/3		12/3		0.153
Duration	10.0 ± 7.33	8 (8)	11.2 ± 5.44	9 (10)	0.332
BMI	26.94 ± 2.81	26.8 (3.5)	27.69 ± 3.52	28.6 (4.4)	0.409
ESR	27.47 ± 13.79	28 (25)	37.93 ± 19.5	34 (15)	0.089
CRP	6.84 ± 4.9	5 (5.5)	8.16 ± 5.1	7 (2.6)	0.327
ASDAS-CRP	2.1 ± 0.88	2.1 (1)	2.74 ± 1.06	2.55 (1.3)	0.034*
BASFI	4.65 ± 1.27	4.6 (1.8)	5.22 ± 0.83	5 (0.5)	0.112
MMI	10.19 ± 1.23	10.87 (0.53)	10.5 ± 1.42	10.8 (1.86)	0.873
Gait speed	1.03 ± 0.15	1 (0.25)	0.77 ± 0.17	0.9 (0.15)	0014 *

BMI body mass index, PSA psoriatic arthritis, axSPA axial spondyloarthritis, DAPSA Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, HAQ: health assessment questionnaire, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, IQR: Interquartile range.

Significant p value if < 0.05*

To evaluate risk factors associated with probable sarcopenia in PSA & axSPA patients using the univariate analysis, the risk of probable sarcopenia in axSPA patients increased with increasing age and ASDAS-CRP, and in PSA patients it increased with increasing age, DAPSA, and HAQ. At multivariate analysis, increased age and disease activity were associated with an increased risk of probable sarcopenia in both axSPA and PSA patients (Table 5).

DISCUSSION

This study evaluated the presence of sarcopenia in seronegative spondyloarthropathy patients. Probable sarcopenia was found in twelve PSA patients

(21.43%), and fifteen axSPA patients (25.86%). Seven PSA and five axSPA patients had pre-sarcopenia. There was a significant correlation between chair stand test and disease activity and functional status in both PSA and axSPA patients. Gait speed was significantly negatively correlated with DAPSA in PSA patients and with BASFI in axSPA patients.

In a recent study of a patient with AS was shown that none of patients fulfilled the definition of sarcopenia according to EWGSOP2 as none of patients had both a low muscle mass and strength. However, 8.3% of patients had low muscle strength, 8.3% of patients had decreased muscle mass and low gait speed was found in 55% of the patients [25].

Table 5. Variables associated with sarcopenia in SPA patients

	Univariate		multivariate	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p
PSA				
Age	1.337 (1.134-1.567)	0.001*	1.305 (1.696-1.553)	0.003*
Sex	2.4 (0.629- 9.156)	0.2		
DAPSA	1.267 (1.107-1.451)	0.001*	1.387 (1.075-1.788)	0.012*
CRP	1.086 (0.979-1.204)	0.118		
HAQ	38.797 (3.518-427.87)	0.003*	52.807 (0.797-3500.442)	0.064
duration	1.018 (0.807-1.284)	0.878		
axSPA				
Age	1.139 (1.020-1.272)	0.021*	1.147 (1.023-1.285)	0.019*
Sex	4.848 (0.942-24.968)	0.59		
ASDAS-CRP	1.986 (1.044-3.781)	0.037*	1.929 (1.053-3.532)	0.033*
CRP	1.052(0.94-1.177)	0.194		
BASFI	1.525 (0.902-2.567)	0.115		
Duration	1.076 (0.997-1.160)	0.58		

PSA psoriatic arthritis, axSPA axial spondyloarthritis, DAPSA Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, HAQ: health assessment questionnaire, CRP: C-reactive protein.

Significant p value if < 0.05*

Öztürk Ö et al. reported that pre-sarcopenia can occur frequently in axSpA patients. 43.6% of patients with axial spondyloarthritis had pre-sarcopenia and no patients had sarcopenia [26].

Merle B et al. reported that 21% out of 103 SpA patients had probable sarcopenia and 5% had sarcopenia.[27].

Aguiar R et al. found that there was a significant difference regarding muscle mass index (using Lee's equation) between patients with spondyloarthritis and healthy controls and sarcopenia was more common in patients compared to controls (61.7% vs 43.3%) [9].

Barone M et al. reported that the prevalence of sarcopenia was 20% in AS patients and PsA patients. Age and disability were the factors that affect sarcopenia, and the prevalence of sarcopenia was not significantly different in patients with activity when compared to those with remission [10].

Another study, utilizing a different methodological approach (DXA and handgrip strength or physical performance test), on North African AS patients revealed a greater rate of sarcopenia (34.3%) [11].

The difference in results between studies may be attributed to the use of different definitions of probable sarcopenia and sarcopenia (EWGSOP1 vs EWGSOP2) and different methods for assessment. The increased proportion of SPA patients with decreased muscle strength without affection of muscle mass support that decreased muscle strength can occur as an earlier consequence of disuse due to joint inflammation, pain, enthesitis, and stiffness [27].

A decrease in muscle strength may be explained by several factors, such as systemic inflammation or fatigue. Loss of strength is also related to inactivity or disuse [28].

Regarding physical performance, in patients with longstanding r-axSpA gait is slower and they have a shorter stride length than healthy individuals, which can be explained by increased rigidity of the spine [29].

It was reported that CRP and disease activity were significantly higher in SPA patients with probable sarcopenia than patients without probable sarcopenia while physical performance (assessed by gait speed) was lower in SPA patients with probable sarcopenia than patients without probable sarcopenia [27].

Another research evaluated the area of the paravertebral muscles and the degree of fatty infiltration of lumbar erector spinae and multifidus muscles using MRI in axSpA patients and patients with chronic low back pain, and the authors found that fatty infil-

tration, a sign of muscle degeneration, was markedly observed in ankylosing spondylitis patients and is associated with radiographic changes and suggest that the inflammation may have a role multifidus sarcopenia [30].

Regarding secondary sarcopenia, there are still a lot of unanswered questions. One of them relates to the underlying mechanisms: inflammation plays a crucial role, but since various diseases are caused by various cytokine profiles, the function of some specific inflammatory mediators is yet unknown. Also, another explanation may be attributed to reduced physical activity, especially in axSPA, resulting in muscle disuse, and be related to nutritional deficiencies and hormonal disturbances such as alterations in insulin-like growth factor-1 (IGF-1), testosterone, and cortisol levels, which can influence muscle mass and strength [11].

Limitations of this study include a small number of the sample. In addition, the assessment of the inflammatory activity was based on disease scores instead of measuring the pro-inflammatory cytokines, which are more objective. Further, this is a single-center case-control study, so in the future, multicentric, prospective studies are required to support the data in this study.

CONCLUSION

Probable sarcopenia was significantly increased in PsA and axSPA. Our analysis suggests that age and disease activity were associated with the development of sarcopenia in PSA and axSPA. This implies that muscle strength may be a prominent characteristic of probable secondary sarcopenia.

Statements and Declarations

The corresponding author's declaration that the material has not been published before.

Ethics approval. *This study has been approved by the institution's ethics board with permission number 36264PR161/3/23 and is in accordance with the Declaration of Helsinki's ethical principles as well as the ethical standards of the Tanta Faculty of Medicine. According to the local ethical commission, informed consent was received from each patient. Every patient file included a code number that incorporated the results of all investigations, ensuring the privacy of all patient data.*

Consent to participate/publication: Not applicable.

Conflicts of interest The Authors declare no funding and no any conflict of interest.

Availability of data and material. *The data will be available upon reasonable request.*

Funding. *The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article*

Acknowledgments: The authors would like to thank the participants of the studies.

Authors' contributions. All authors designed the study protocol. Samar abd Alhamed Tabra formulated the idea of the manuscript. Aya A El Shintenawy and Esraa Elshintenawy monitored the progress and collected the data. Samar abd Alhamed Tabra and Mohammed Hassan Abu-Zaid formulated the results. All authors contributed to drafting the manuscript and have read and approved the final version of the manuscript.

References

1. Tournadre A, Vial G, Capel F et al. Sarcopenia. Joint Bone Spine. 2019;86(3):309-314. doi: 10.1016/j.jbspin.2018;08.001.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on Sarcopenia in older people. Age Ageing 2010; 39(4):412-423.
3. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S et al. Sarcopenia in autoimmune and rheumatic diseases: a comprehensive review. Int J Mol Sci 2020; 21(16):5678.
4. Bhasin S, Trivison TG, Manini TM et al. Sarcopenia definition: the position statements of the Sarcopenia definition and outcomes consortium. J Am Geriatr Soc. 2020; 68(7):1410-1418.
5. El Miedany Y, El Gaafary M, Gadallah N et al. Sarcopenia in Egypt: epidemiology of sarcopenia risk among older adults presenting with fragility fractures – an initiative by the Egyptian Academy of Bone Health. Egypt Rheumatol Rehabil. 2023;50, 62.
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(4):601.
7. Targo ska-St pniak B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Pol Arch Med Wewn 2011; 121: 122-128.
8. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005;64(10):1431-1435.
9. Aguiar R, Sequeira J, Meirinhos T et al. SARCOSPA – Sarcopenia in spondyloarthritis patients. Acta Reumatol Port 2014;39(4):322-326.
10. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. J Clin Med. 2018;1,7(12):504. doi: 10.3390/jcm7120504.
11. El Maghraoui A, Ebo'o FB, Sadni S et al. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? BMC Musculoskelet Disord 2016;17:268 doi: 10.1186/s12891-016-1155-z.
12. Krajewska-Wlodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Changes in body composition and bone mineral density in postmenopausal women with psoriatic arthritis. Reumatologia 2017;55(5):215-221.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73. DOI: 10.1002/art.21972.
14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68:777-783.
15. Schoels M, Aletaha D, Funovits J et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(3),1441-1447. DOI: 10.1136/ard.2009.122259.
16. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK et al. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826.
17. Calin A, Garrett S, Whitelock H et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol, 1994;21:2281-5.
18. Anderson J, Sayles H, Curtis JR et al. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(10):1481-8. doi: 10.1002/acr.20265.
19. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 2011;40(4):423-9. doi: 10.1093/ageing/afr051.
20. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One. 2014;4;9(12):e113637. doi: 10.1371/journal.pone.0113637.
21. Dodds RM, Murray JC, Granic A et al. Prevalence and factors associated with poor performance in the 5-chair stand test: findings from the Cognitive Function and Ageing Study II and proposed Newcastle protocol for use in the assessment of sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12(2):308-318. doi: 10.1002/jcsm.12660.
22. Lee RC, Wang Z, Heo M et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):796-803. doi: 10.1093/ajcn/72.3.796.
23. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
24. Kirkpatrick LA, Feeney BC. A simple guide to IBM SPSS statistics for version 20.0 student ed. Wadsworth, Cengage Learning, Belmont, 2013.
25. Neto A, Pinheiro Torres R et al. Muscle dysfunction in axial spondylarthritis: the MyoSpA study. Clin Exp Rheumatol. 2022;40(2):267-273. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9ljng7.
26. Öztürk Ö, Feyzioğlu Ö, Şahin D et al. AB1809-HPR determination of PRE-sarcopenia in patients with axial spondyloarthritis Annals of the Rheumatic Diseases. 2023;82:2137.
27. Merle B, Cottard M, Sornay-Rendu E et al. Spondyloarthritis and Sarcopenia: Prevalence of Probable Sarcopenia and its Impact on Disease Burden: The Saspar Study. Calcif Tissue Int. 2023;112(6):647-655. doi: 10.1007/s00223-023-01074-3.

28. Sahin N, Ozcan E, Baskent A et al. Isokinetic evaluation of ankle muscle strength and fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47(3):399-405.
29. Valido A, Crespo CL, Pimentel-Santos FM. Muscle Evaluation in Axial Spondyloarthritis-The Evidence for Sarcopenia. *Front Med (Lausanne).* 2019;18,6:219. doi: 10.3389/fmed.2019.00219.
30. Teneva T, Georgiev T. Evaluation of paravertebral muscle atrophy and fatty degeneration in patients with axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Bulgaria),* 2020; 28(3), 25-38. <https://doi.org/10.35465/28.3.2020.pp25-38>.

Submitted: 26.07.2024

✉ *Correspondence address:*

Assoc. Prof. Mohammed Hassan Abu-Zaid
Rheumatology and Rehabilitation
Faculty of Medicine
Tanta University – Egypt
e-mail: drmhassan113@yahoo.com
ORCID Id: <https://orcid.org/0000-0001-8436-8598>
Mobile: +201006773622

ОБЗОРИ
REVIEWS

ЧЕСТО ДОПУСКАНИ ГРЕШКИ ПРИ КАПИЛЯРОСКОПИЯ

Ж. Дончева-Дилова¹, Н. Стоилов², С. Емин², Вл. Бояджиева²¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София,²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет София

Резюме. Капиляроскопията на нокътната гънка (NFC) е неинвазивно изследване и „златен стандарт“ в ревматологичната практика за оценка на микроциркулацията и за разграничаване на първичен от вторичен феномен на Рейно (RP). Алтернатива на видеокапиляроскопията са USB микроскопията, дерматоскопията и офталмоскопията. Преди капиляроскопското изследване трябва да се снеме подробна обща (включително придружаващи заболявания) и професионална анамнеза (включително анамнеза за скорошна травма на пръстите на ръцете или онихофагия), анамнеза относно хобитата на пациента, практикуване на спорт и физическа активност, анамнеза за прием на медикаменти (бета-блокери, вазодилататори, антикоагуланти, антихипертензивни), както и за употреба на други вазоактивни субстанции (тютюн, кофеин, канабис, кокаин, амфетамини). Необходима е подробна анамнеза относно промяната в цвета на пръстите за потвърждаване на диагнозата феномен на Raynaud (RP). Капиляроскопското изследване трябва да се проведе при определени условия (не по време на пристъп на RP, след аклиматизация, в определена позиция на пациента, без консумация на кафе и тютюнопушене преди изследването, без маникюрни процедури през последните 15-30 дни, с оглед на всички 8 пръста на ръцете, без тези със скорошни травми и/или инфекция). При правилното спазване на всички тези стъпки ще се избегнат технически грешки, които могат да променят тълкуването на резултата. Необходимо е изследващият да познава добре нормалния капиляроскопски модел, вариациите на нормата при възрастни, разликите, които биха могли да се открият между деца и възрастни, както и различните, патологични находки и специфични модели („склеродермен“ и „склеродермоподобен“ тип) при заболявания, протичащи с вторичен RP. Докато в ревматологичната практика има дефинирани критерии за склеродермен и склеродермоподобен тип капиляроскопска находка, все още неясни остават промените при някои паранеопластични, социалнозначими (АХ и ЗД), професионални (ВБ) и инфекциозни заболявания (COVID-19), протичащи с микроангиопатия, които могат да доведат до грешна интерпретация на находката. Склеродермоподобният модел също се различава при различните ревматични заболявания и находките също могат да бъдат подвеждащи. Резултатите от изследването трябва да бъдат внимателно интерпретирани с оглед правилната оценка на състоянието на пациентите.

Ключови думи: капиляроскопия, грешки при капиляроскопия, вариация на нормата, интерпретация

ВЪВЕДЕНИЕ

Капиляроскопията на нокътната гънка (NFC) е неинвазивна образна in vivo техника, която, използвайки инструмент за оптично увеличение, позволява изследване на микроциркулацията [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Цифровият видеокапиляроскоп позволява динамична оценка на микроваскуларните аномалии с оптично увеличение (200×), както и компютризирано изследване на различни-

те капилярни параметри [1]. Дигиталната видеокапиляроскопия в момента е златен стандарт за морфологична оценка на капилярите на нокътната гънка [6, 10, 11]. Въпреки че може да се извърши във всяко едно от анатомичните места, в които крайните капиляри заемат ориентация, успоредна на кожата (очна конюнктива, периареоларна област и лабиална лигавица), капилярите на нокътната гънка на ръцете са тези, които поради своята достъпност се изследват рутинно [1, 6, 9].

Възможно е да се извърши и капиляроскопия на нокътната гънка на краката, но информативността на изследването е значително по-ниска, поради което се прилага само в случаи на преобладаваща изява на симптомите на долни крайници, скорошен маникюр на ръцете или при наличие на тежки контрактури при системна склероза (SSc), които засягат по-често ръцете. В повечето случаи симптомите на RP на пръстите на краката се развиват по-късно в хода на заболяването, което би могло да обясни по-ниската честота на капиляроскопски промени при феномен на Рейно, засягащ долните крайници [12]. Количествената и морфологичната оценка на капилярите е „златен стандарт“ в ревматологичната практика, позволяващ да се разграничи първичният феномен на Рейно (RP) от вторичния и да се определи наличието на микроваскуларни промени, характерни за различни заболявания [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13]. Освен това в някои случаи капиляроскопското изследване е изключително полезно при проследяване на терапевтичния отговор при пациенти с автоимунни заболявания [3, 7, 9].

Алтернатива на видеокапиляроскопа е USB микроскопът – компактно преносимо устройство, свързано чрез USB кабел към компютър [3, 11]. USB микроскопите също имат различни увеличения [3]. За разлика от специализирания софтуер на видеокапиляроскопите, в софтуера на USB микроскопите (който не е специализиран) съхранените изображения не се подреждат в папки на съответните пръсти, на които са направени и няма възможност за автоматично поставяне на рамка за измерване на капилярна плътност (необходимо е ръчно да се маркира поле с дължина 1 mm). Въпреки тези ограничения USB микроскопите предлагат добри възможности за диагностични цели по отношение на качеството на изображението и количествения анализ, на значително по-ниска цена [3].

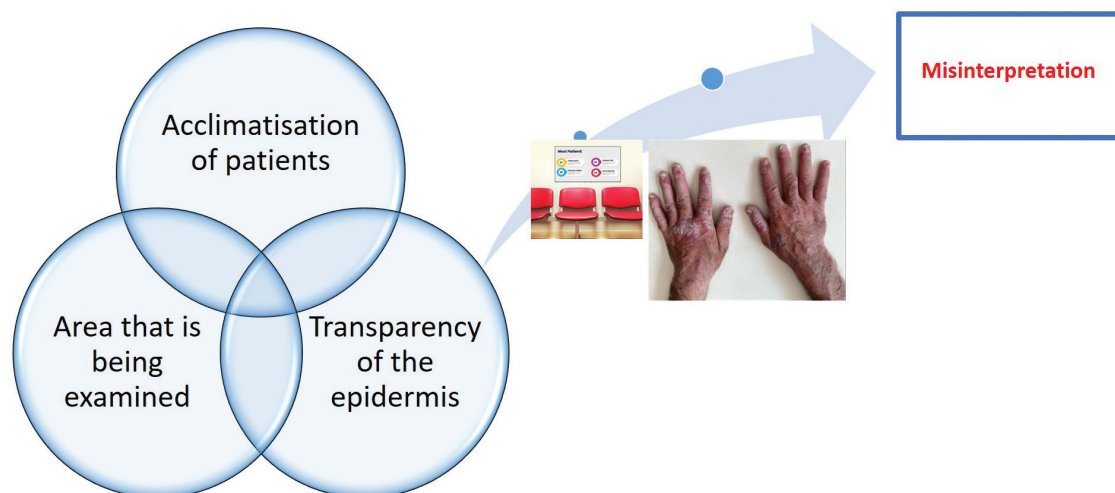
Други възможни алтернативи на видеокапиляроскопията са дерматоскопията и офталмоскопията [3, 6]. Трябва обаче да се има предвид, че дерматоскопът има по-ниско увеличение, което позволява визуализиране на по-големи участъци от нокътната гънка [3]. Тази особеност е свързана с по-ниска чувствителност (60.2% спрямо 81.6%) и по-висока специфичност (92.5% спрямо 84.6%) на метода спрямо стандартната видеокапиляроскопия [3].

Видеокапиляроскопията с оптични контактни сонди изглежда е най-подходящият метод за минимизиране на техническите неизправности [14].

ТЕХНИКА ПРИ ИЗВЪРШВАНЕ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Необходимо е да се снее детайлна анамнеза относно работата и хобитата на пациента (практикуване на спорт и физическа активност). Пациентите трябва да бъдат попитани коя е доминантната им ръка. Медикаментите, които пациентът приема (бета-блокери, вазодилатори, антикоагуланти, антихипертензивни медикаменти), както и употребата на други вазоактивни субстанции (канабис, кокаин, амфетамини), трябва да бъдат обсъдени по време на прегледа (фиг. 1) [5]. Необходима е анамнеза за наличие на придружаващи заболявания при пациентите, за скорошна травма на пръстите на ръцете, както и за навик за гризане на ноктите (онихофагия) и/или нараняване на кутикулите. Клиничната изява на промяната на цвета на пръстите е един от симптомите, необходим за потвърждаване на диагностиката феномен на Raynaud (ФР). В случаите, при които капиляроскопското изследване се провежда по време на пристъп на ФР, това следва да бъде отразено, като не е препоръчително капиляроскопия да се провежда по време на пристъп. Необходимо е да бъде отразена възрастта на пациентите. Пациентите трябва насочено да бъдат разпитани за изява на дигитални улцерации [5].

NFC трябва да се извършва в стая с температура между 20-25°C [1, 2, 4, 6, 9, 10, 14] (22-24°C според Националния консенсус за капиляроскопия [5]) с оглед избягване на промени в кръвотока на капилярите вследствие ниска кожна температура на пръстите; пациентът трябва да бъде в покой поне 15-20 минути [1, 2, 4, 5, 6, 9, 10], без да се излага на екстремни температури, за да се избегне появата на съдови зони на вазоконстрикция вследствие на студ – фактор, който може да генерира фалшивоположителни резултати [1, 2, 4], като например спастични капиляри или забавен кръвоток [9]. Пациентите не трябва да консумират кафе и да пушат поне четири часа преди изследването (фиг. 1) [2, 9, 14]. В допълнение, трябва да бъдат избягвани маникюрни процедури между 15 дни и един месец преди изследването [1, 6, 9], тъй като кутикуларната травма може да генерира кръвоизливи или изкривяване на капилярите при избутване на кожичките [1]. За осигуряване на оптимална видимост на капилярите в областта на епонихиума, лакът за нокти трябва да е отстранен [5]. Пациентът е необходимо да бъде седнал, а изследваната ръка да е на нивото на сърцето, без натиск над изследваната зона [1,



Фиг. 1. Основни фактори, отговорни за интерпретацията на капилароскопската находка

4, 6]. С цел подобряване на видимостта на капиллярите се поставя имерсионно масло (кедрово масло, течен парафин) [1, 5, 6]. Изследването трябва да се направи на всички пръсти, с изключение на палеца (т.е. стандартно на 8 пръста) и на тези пръсти с активни инфекции или скорошни травми на нокътното легло, тъй като нормалният модел може да бъде променен [1, 3, 4, 5, 6, 9]. От международна гледна точка е прието да се започва с петия пръст на дясната ръка, завършвайки на петия пръст на лявата ръка, за да се избегнат грешки при сравняване на резултатите [1]. Качеството на изображението (фокус и интензитет на светлината) и нивото на компетентност на изследващия (обучение по капилароскопия, спазване на общите и локални препоръки, клиничен опит) също са от значение [15]. С правилното спазване на всички тези стъпки ще се избегнат технически грешки, които могат да променят тълкуването на резултата [1]. По отношение на разликите, установени с различните увеличения, тези, които са по-ниски от 100 $\times$, позволяват панорамен изглед, наблюдавайки целия капиларен модел на нокътното легло, докато по-големите увеличения позволяват да се оценят морфологичните характеристики на всеки капиляр [1]. В момента най-често използваното увеличение е 200 $\times$. По-големи увеличения (до 1000 $\times$) дори позволяват наблюдение на индивидуалното преминаване на еритроцитите през капилярната бримка; обаче тези лещи се използват главно в изследванията и не са често срещани в ежедневната практика [1]. За сравнение – дерматоскопът, който има ниско увеличение, не позволява да се

оцени морфологията на капиллярите, нито техните индивидуални измервания [1].

КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА

Измерват се диаметрите на капиллярите (артериално, венозно рамо и апикална бримка) [3, 4, 5, 9, 10, 11], както и брой капилляри на зрително поле [2, 3, 5, 9, 10, 11] (дефинирано като среден брой капилляри в 1 mm) [2], дължина на капиллярите (при дължина над 300 μ m капиллярите са удължени) [3, 5, 9, 10, 11, 16]. Възможно е наличие на разширени капилляри ($\geq 20 \mu$ m), гигантски капилляри ($\geq 50 \mu$ m), морфологични аномалии, микрохеморагии (екстракапилярни находки, чийто цвят може да варира от червено-виолетов до кафеникав в зависимост от времето на формирането им и са ясно свързани с капиляра, от който произлизат [11]), неоангиогенеза (наличието на капилярни разклонения и гъсти капилляри вследствие на неуспешен опит за съдово възстановяване в контекста на тъканната хипоксия [11]), аваскуларни области, перикапиларен оток и промени в кръвния поток (скорост и еритроцитна стаза) [2, 3, 5, 9, 10, 11, 16].

НОРМАЛНА КАПИЛЯРОСКОПСКА НАХОДКА

Нормалната капилярна плътност варира между 7 и 16 капиляра за mm [3, 5, 9, 10, 11, 13, 17]. Капиллярите са подредени в подобна на гребен форма и техният брой и морфология са склонни да останат стабилни с течение на времето [1, 18]. Когато тези капилляри се наблюдават поотделно, те имат формата на фибри или на „обърнато U“, с

дължина между 200 и 250 μm , като имат артериоларно (6-19 μm , 15 μm – с поред Националния консенсус) и венозно (8-20 μm) рамо в съотношение 1:2. [1, 5, 9, 11, 13, 17, 18]. Субпапиларният плексус е видим при 30 [5, 10, 11] до 60% от нормалната популация [1].

РАЗЛИКИ ПРИ ДЕЦА И ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Нормалният гребеновиден капиляроскопски модел може да бъде открит от двегодишна възраст. Основните разлики между капиляроскопските модели при деца и възрастни са: по-ниска капилярна плътност, по-голяма хетерогенност, особено при капиляри с необичайни форми (36%) и по-голяма видимост на субкапилярния венозен плексус. При по-възрастните хора е трудно да се определи нормален капиляроскопски модел, отчасти поради трудността да се намери здрава контролна популация; въпреки това е ясно, че в тази възрастова група може да се наблюдава удължаване и повишена изкривеност на капилярите, както и вторична апикална дилатация, вероятно поради по-дълга история на микротравми, както и намален сърдечен дебит с повишено периферно съдово съпротивление. И накрая, субкапилярният венозен плексус също може да бъде наблюдаван по-лесно, отчасти поради изтъняването на кожата и конгестията на венули и капиляри, свързани с увеличеното отваряне на артериовенозните анастомози, вторично на сенилни микроангиопатични промени [1].

ВАРИАЦИЯ НА НОРМАТА

Вариациите във формата на капилярите са обичайна находка и при здрави лица [5, 9]. Има много необичайни форми на капиляри, които сами по себе си не са показателни за заболяване: кръстосани, извити, удължени капиляри, капилярна дезорганизация, изолирани микрохеморагии, както и наличието на капилярнен оток [1]. Според Националния консенсус за капиляроскопия капиляри с нагънати рамена, които не се пресичат помежду си, или капиляри, чиито рамена се пресичат на едно или две места, но апикалната бримка е с конвексна извивка навън, се смятат за нормални [5]. В проучване на 53 пациенти с феномен на Рейно (12 случая с първичен и 41 с вторичен ФР) неспецифични промени (разширени капиляри с артериален диаметър $> 0.015\text{ mm}$, венозен $> 0.020\text{ mm}$; кръвоизливи; наличие на удължени или увеличен брой на нагънати капиляри) са открити при 10 пациенти, без данни за

микроангиопатия [3]. Хеморагиите са екстракапилярна находка и произхождат от разпадането на хемоглобина на еритроцитите. Хеморагии могат да се наблюдават и при здрави лица като израз на локална травма на околонокътните тъкани, като в тези случаи те не са асоциирани с гигантски капилярни бримки [5, 11]. При здрави лица може да се наблюдават единични новосформирани, атипични съдове/неоангиогенеза, като резултат от опит за съдово възстановяване след локална тъканна травма [5, 11]. В тези случаи капилярите с атипична форма са изолирана находка, а капилярната плътност и подреждането на капилярите в съседните участъци са непроменени (т.е. не се наблюдават аваскуларни зони и капилярно разстройство) [5, 11].

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ КАПИЛЯРОСКОПСКИТЕ НАХОДКИ НА ПРЪСТИТЕ НА ГОРНИТЕ И НА ДОЛНИТЕ КРАЙНИЦИ

Лоша видимост на капилярите на епонихиума, леко капилярно разстройство, къси капилярни бримки и пресичащи се капиляри са значително по-честа капиляроскопска находка при изследване на пръстите на краката. Промените вероятно са свързани с по-голямата епидермална дебелина и по-високото капилярно налягане като ефект на земното притегляне. Количествените капиляроскопски референтни стойности (диаметрите на капилярите и средната капилярна плътност) могат да се използват за капиляроскопия както на пръстите на ръцете, така и на краката. Различни авторски колективи наблюдават по-ниска честота на микроангиопатия (мегакапиляри, кръвоизливи и загуба на капиляри с аваскуларни зони) на пръстите на краката, което вероятно е свързано с по-късната поява на RP на долните крайници [11].

ПАТОЛОГИЯ

Деваскуларизация е налице, когато броят на капилярите е под 7 за mm [3].

Има промени, които никога не трябва да се считат за нормални. Сигурни признаци за микроангиопатия са гигантските капиляри, неоангиогенеза в комбинация с ниска капилярна плътност и аваскуларните зони, вторични на загубата на капиляри, които дават образ на „опустошени участъци“ или поради липсата на 2 капиляра във всяка дермална папила, или чрез наличието на област от 500 μm , лишена от тях [1, 5, 13]. Различна е генерализираната загуба на капиляри, където се

наблюдава хомогенно намаляване на техния брой чрез прилагане на прекомерен натиск върху нокътното легло при извършване на капилароскопия и може да се наблюдава рязък преход от васкуляризирана област в напълно аваскуларна област, която е динамична, тъй като позицията на видео-капилароскопа варира [1]. Друга патологична находка е неоваскуларизацията – опит за възстановяване на тъканната перфузия и нормалната архитектура, която води до голяма хетерогенност на формите и понякога до такава интензивна ре-васкуларизация, която придава формата на дърво или храстовиден капиляр [1]. Гигантски капиляри (с диаметър на бримката, по-голям от 50 μm) са типичните маркери на микроваскуларното увреждане при системна склероза (SSc) [1, 3, 5, 13] и не се срещат при здрави лица [11]. Капиляри с артериален диаметър $> 0.015 \text{ mm}$ (15 μm) и венозен $> 0.020 \text{ mm}$ (20 μm), но под 50 μm се дефинират като дилатирани [3, 13]. Капилярната сегментна дилатация или дилатацията само на една бримка са находки, които често се наблюдават при артериална хипертония и захарен диабет [1].

Изчислено е, че само 40% от здравата популация има напълно нормални капиляри, 50% имат незначителни аномалии и само 5% имат някаква аномалия със значително клинично значение [1]. Проучвания при здрава популация са открили най-малко 3 модела на нормалност: „свършено нормален“ модел, при който всички капиляри имат адекватна форма и конфигурация; „нормален“ модел, при който се допускат до 2 извити капилярни бримки, и „необичаен нормален“ модел, в който може да се открие най-малко един дървовиден капиляр, един микрокръвоизлив или повече от 4 извити капиляра [1].

Капилароскопия при феномен на Рейно

Основна индикация за провеждане на капилароскопско изследване в ревматологията е наличието на феномен на Рейно (ФР, RF), който е клинична изява на обратим вазоспазм на малките артерии и артериоли, провокиран от студова експозиция и емоционален стрес [2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 18]. Състоянието се характеризира с първоначално побеляване на пръстите на ръцете, най-често при студова експозиция, последвано от цианоза, болка и изтръпване и зачервяване във фазата на реперфузия [2, 4, 7, 9, 10, 18]. РР има разпространение от 3 до 21% в световен мащаб, като засяга по-често младите жени [2].

Той може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен (като изява на друго заболяване) [4, 5, 7, 9, 10, 18]. Абнормната капилароскопска находка има положителна прогностична стойност при около 47% от анализирани пациенти [9]. При първичен РР капилароскопската картина не е специфична – непроменени по брой и форма капиляри, диаметърът на капилярите може да е леко увеличен, но находката трябва да се интерпретира в съчетание с клиничната картина и резултатите от лабораторните изследвания [4, 5, 18]. Обикновено при първичен ФР се наблюдават блед фон на капилароскопското поле и различни функционални нарушения (но не и структурни), докато при вторичния ФР са характерни цианотичен фон на капилароскопското поле, структурни нарушения и функционални промени в капилярите, хеморагии, тромбози, аваскуларни зони и неоангиогенеза [7, 9, 13]. Дилатирани капиляри се свързват с тъканната исхемия, а гигантските капиляри трябва да се смятат за индикатор за бъдещо развитие на системно заболяване на съединителната тъкан (СЗСТ) и тези пациенти трябва да бъдат проследявани [4, 5].

Нараства и броят на научните съобщения, които докладват феномен на Рейно, вследствие на преболедувана инфекция със SARS-Cov-2 и след проведена ваксинация [19, 20]. Поради дългия период на изчакване за преглед при ревматолог в повечето държави от Централна и Западна Европа, както и поради малкия брой квалифицирани специалисти, които да могат да извършат и оценят изследването [21], клиничните и капилароскопските промени при тези пациенти остават недиагностицирани за дълго [22]. Това е един от факторите, принуждаващи пациентите да търсят квалифицирана медицинска помощ извън границите на собствената си държава и които благоприятстват развитието на медицинския туризъм след пандемията от COVID-19 [23]. Въпреки това липсват достатъчно данни за честотата и разпространението на феномена на Рейно след преболедувана COVID-19 инфекция. Необходимо е снемане на подробна анамнеза и правилна интерпретация на клиничните симптоми и капилароскопски находки с оглед недопускане на грешна интерпретация [22, 24].

ГРЕШКИ ПРИ КАПИЛАРОСКОПИЯ

1. Технически грешки

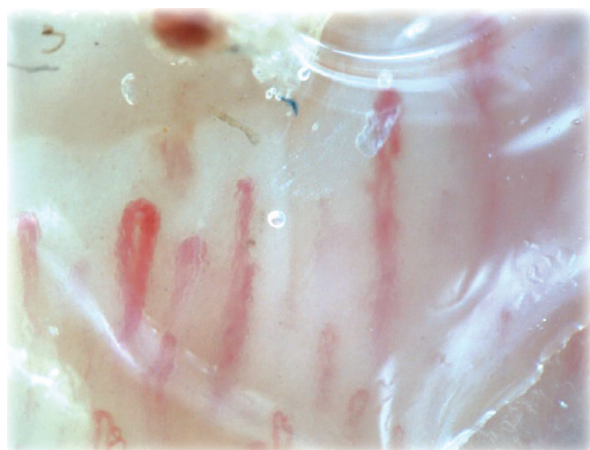
➤ Увеличение, различно от 200 $\times$, лошо качество на изображението (липса на фокус и по-голям или по-малък интензитет на светлината) [15];

➤ Дори и минимален натиск върху епонихиума може да доведе до прекъсване на кръвния поток, погрешно тълкуване на плътността на капилярните бримки или наличие на аваскуларна зона (фиг. 2);

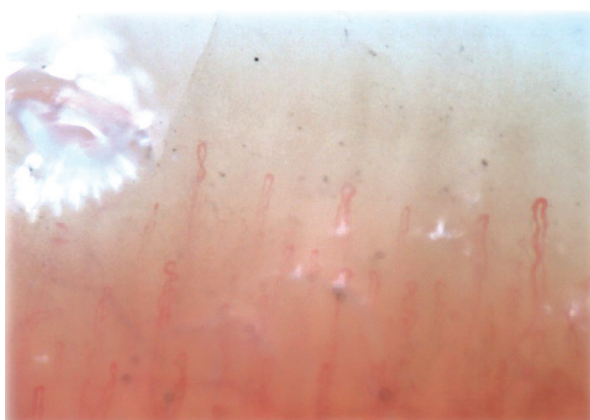


Фиг. 2. Приложен натиск върху епонихиума

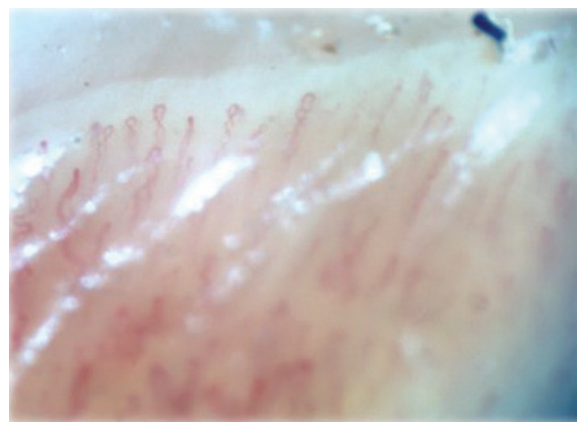
➤ Поява на отражение (фиг. 3 и фиг. 4) или на илюминация (фиг. 5);



Фиг. 3. Отражение



Фиг. 4. Отражение



Фиг. 5. Илюминация

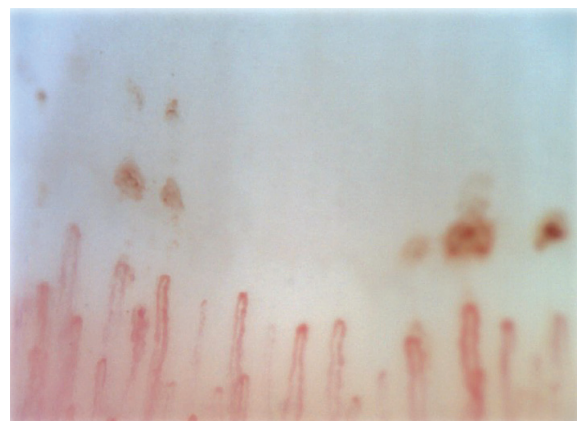
➤ Намалена видимост поради наличие на лак за нокти или други фактори (фиг. 6).



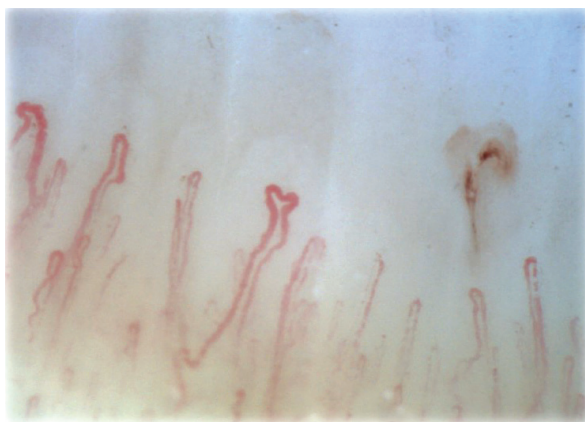
Фиг. 6. Лоша видимост на капилярите, поради наличие на лак за нокти и хиперкератоза

2. Погрешна интерпретация на резултатите

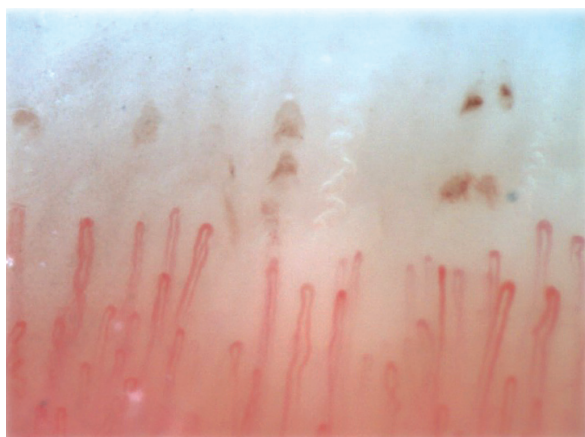
Микротравми вследствие на маникюрни процедури (фиг. 7) или травма на пръстите (фиг. 8 и фиг. 9) при здрави индивиди могат погрешно да бъдат интерпретирани като патологична капиляроскопска находка.



Фиг. 7. Травматични хеморагии вследствие на маникюрна процедура



Фиг. 8. Травматични хеморагии



Фиг. 9. Травматични хеморагии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видеокапиляроскопията на епонихиума представлява бърз, неинвазивен и изключително информативен метод за оценка на кожната микроциркулация. Резултатите от изследването трябва да бъдат внимателно интерпретирани с оглед правилната оценка на състоянието на пациентите и разграничаването на различните заболявания, свързани с микроангиопатията и феномена на Рейно. С оглед на това е от изключително значение капиляроскопията да бъде правилно интерпретирана в комбинация с щателно снета обща и професионална анамнеза, както и в комбинация с резултатите от специфични изследвания. Необходимо е да се спазват всички изисквания за провеждане на изследването, да се разграничава вариацията на нормата от патологичната находка и да се имат предвид общите и професионалните рискови фактори, водещи до микроангиопатия.

В заключение може да се каже, че най-често допускните грешки при капиляроскопско изследване са вследствие на неспазване на правилата за извършване на капиляроскопия, недостатъчно познаване на различните капиляроскопски модели и находки и/или липсата на достатъчен клиничен опит и практика.

COMMON MISTAKES IN CAPILLAROSCOPY

J. Doncheva-Dilova¹, N. Stoilov², S. Emin², VI. Boyadzhieva²

¹UMHAT „Sv. Iv. Rilski“, Department of Occupational Diseases, Medical University – Sofia

²UMHAT „Sv. Iv. Rilski“, Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

Abstract. Nail fold capillaroscopy (NFC) is a non-invasive examination and the „gold standard“ in rheumatology practice to evaluate the microcirculation and distinguish primary from secondary Raynaud's phenomenon (RP). Alternatives to videocapillaroscopy are USB microscopy, dermatoscopy and ophthalmoscopy. Before the capillaroscopy examination, a detailed general history (including concomitant diseases) and occupational history (including a history of recent trauma to the fingers or onychophagia), a history regarding the patient's hobbies, practicing sports and physical activity, history of taking medications (beta-blockers, vasodilators, anticoagulants, antihypertensives), as well as the use of other vasoactive substances (tobacco, caffeine, cannabis, cocaine, amphetamines) should be taken. A detailed history regarding discoloration of the fingers is necessary to confirm the diagnosis of Raynaud's phenomenon (RP). Capillaroscopic examination should be carried out under certain conditions (not during an attack of RP, after acclimatization, in a certain position of the patient, without consumption of coffee and smoking before the examination, without manicure procedures in the last 15-30 days, examination of all 8 fingers, excluding those with recent trauma and/or infection). Correctly following all these steps will avoid technical errors that can change the interpretation of the result. It is necessary for the examiner to have a good knowledge of the normal capillaroscopic pattern, the variations of the norm in adults, the differences that might be found between children and adults, as well as the different pathological findings and specific patterns (‘‘scleroderma’’ and ‘‘scleroderma-like’’ type) in diseases occurring with secondary RP. While in rheumatology practice there are defined criteria for ‘‘scleroderma’’ and ‘‘scleroderma-like’’ capillaroscopic finding, the changes in some paraneoplastic, socially significant (AH and DM), occupational (VD) and infectious diseases (COVID-19) occurring with microangiopathy, which can lead to misinterpretation of the finding. The ‘‘scleroderma-like’’ pattern also differs in different rheumatic diseases and the findings can also be misleading. The results of the study must be carefully interpreted with a view to the correct assessment of the patients' condition.

Key words: capillaroscopy, capillaroscopy errors, norm variation, misinterpretation

INTRODUCTION

Nail-fold capillaroscopy (NFC) is a non-invasive in vivo imaging technique that, using an optical magnification instrument, allows examination of the microcirculation [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. The digital video capillaroscope allows dynamic assessment of microvascular abnormalities with optical magnification (200×) as well as computerized study of various capillary parameters [1]. Digital video capillaroscopy is currently the gold standard for morphological assessment of nail fold capillaries [6, 10, 11]. Although it can be performed in any of the anatomic sites in which terminal capillaries assume an orientation parallel to the skin (ocular conjunctiva, periareolar region, and labial mucosa), the capillaries of the nail fold of the hands are those that which, due to their availability, are routinely examined [1, 6, 9]. It is also possible to perform a capillaroscopy of the nail fold of the feet, but the informativeness of the study is significantly lower, therefore it is applied only in cas-

es of predominant appearance of the symptoms of the lower limbs, a recent manicure of the hands or in the presence of severe contractures in systemic sclerosis (SSc), which more commonly affects the hands. In most cases, RP symptoms of the toes develop later in the course of the disease, which could explain the lower incidence of capillaroscopic changes in Raynaud's phenomenon affecting the lower extremities [12]. Quantitative and morphological assessment of capillaries is the ‘‘gold standard’’ in rheumatology practice, allowing to distinguish primary Raynaud's phenomenon (RP) from secondary and to determine the presence of microvascular changes characteristic of various diseases [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13]. In addition, in some cases, capillaroscopy is extremely useful in monitoring the therapeutic response in patients with autoimmune diseases [3, 7, 9].

An alternative to the video capillaroscope is the USB microscope – a compact portable device con-

nected via a USB cable to a computer [3, 11]. USB microscopes also have different magnifications. [3] Unlike the specialized software of videocapillaroscopes, in the software of USB microscopes (which is not specialized) the stored images are not arranged in folders of the corresponding fingers on which they were taken and there is no possibility to automatically place a frame for measuring capillary density (it is necessary to manually mark a field 1 mm long). Despite these limitations, USB microscopes offer good capabilities for diagnostic purposes in terms of image quality and quantitative analysis, at a significantly lower cost [3].

Other possible alternatives to videocapillaroscopy are dermatoscopy and ophthalmoscopy [3, 6]. However, it should be noted that the dermatoscope has a lower magnification, which allows visualization of larger areas of the nail fold [3]. This feature is associated with lower sensitivity (60.2% vs. 81.6%) and higher specificity (92.5% vs. 84.6%) of the method compared to standard videocapillaroscopy [3].

Videocapillaroscopy with optical contact probes appears to be the most appropriate method to minimize technical failures [14].

EXAMINATION TECHNIQUE

It is necessary to take a detailed history regarding the patient's work and hobbies (practicing sports and physical activity). Patients should be asked which is their dominant hand. Medications that the patient is taking (beta-blockers, vasodilators, anticoagulants, antihypertensive medications), as well as use of other vasoactive substances (cannabis, cocaine, amphetamines) should be discussed during the examination (Fig. 1) [5]. A history of the patient's comorbidities, recent trauma to the fingers, as well as a habit of nail biting (onychophagia) and/or cuticle injury is required. The clinical manifestation of discoloration of the fingers is one of the symptoms necessary to confirm the diagnosis of Raynaud's phenomenon (RP). In cases where capillaroscopy is performed during an attack of RP, this should be reflected, and it is not recommended that capillaroscopy be performed during an attack. It is necessary to reflect the age of the patients. Patients should be specifically questioned for the presence of digital ulcerations. [5]

NFC should be carried out in a room with a temperature between 20-25°C [1, 2, 4, 6, 9, 10, 14] (22-24°C according to the national consensus for capillaroscopy [5]) in order to avoid changes

in capillary blood flow due to low skin temperature of the fingers; the patient should be at rest for at least 15-20 minutes [1, 2, 4, 5, 6, 9, 10], without exposure to extreme temperatures to avoid the appearance of vascular areas of vasoconstriction due to cold, a factor that can generate false positive results [1, 2, 4] such as spastic capillaries or slowed blood flow [9]. Patients should not consume coffee or smoke for at least four hours before the examination. (Fig. 1) [2, 9, 14]. In addition, manicure procedures should be avoided between 15 days and one month before the examination [1, 6, 9], as cuticular trauma can generate hemorrhages or capillary distortion when the cuticles are pushed [1]. To ensure optimal visibility of the capillaries in the area of the eponychium, the nail polish must be removed. [5] The patient should be seated, and the examined hand should be at the level of the heart, without pressure over the examined area [1, 4, 6]. In order to improve the visibility of the capillaries, immersion oil (cedar oil, liquid paraffin) is applied [1, 5, 6]. Examination should be done on all fingers except the thumb (ie, 8 fingers as standard) and on those fingers with active infections or recent trauma to the nail bed, as the normal pattern may be altered [1, 3, 4, 5, 6, 9]. From an international point of view, it is accepted to start with the fifth finger of the right hand, ending with the fifth finger of the left hand, to avoid errors when comparing results [1]. Image quality (focus and light intensity) and examiner's level of competence (capillaroscopy training, adherence to general and local recommendations, clinical experience) are also relevant [15]. Correctly following all these steps will avoid technical errors that can change the interpretation of the result [1]. Regarding the differences found with the different magnifications, those lower than 100× allow a panoramic view, observing the entire capillary pattern of the nail bed, while higher magnifications allow the morphological features of each capillary to be assessed [1]. Currently, the most commonly used magnification is 200×. Higher magnifications (up to 1000×) even allow observation of the individual passage of erythrocytes through the capillary loop; however, these lenses are mainly used in research and are not commonly seen in everyday practice [1]. In comparison, the dermatoscope, which has a low magnification, does not allow the morphology of the capillaries to be assessed, nor their individual measurements [1].

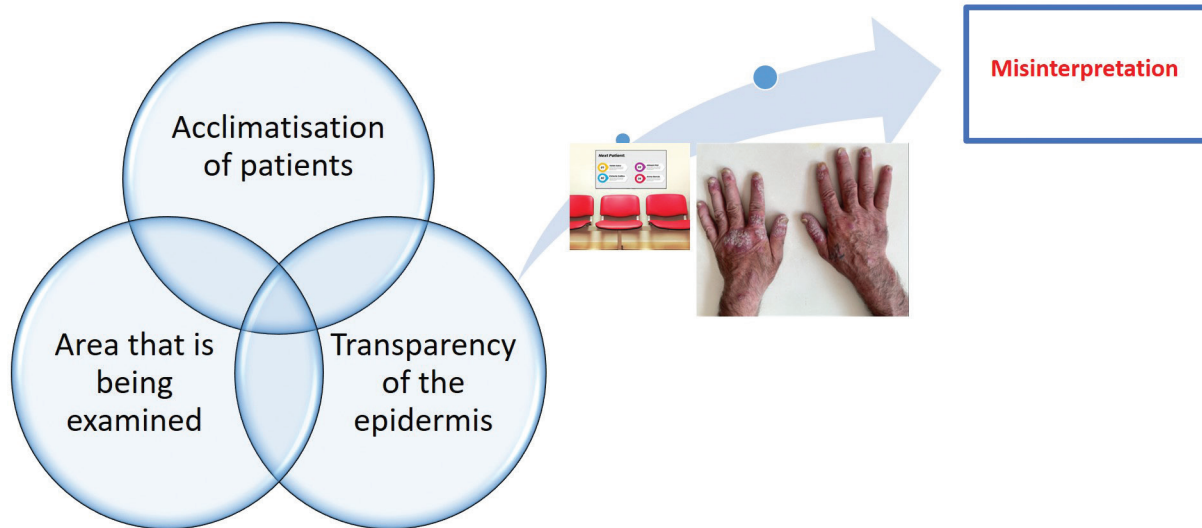


Fig. 1. Main factors responsible for the interpretation of the capillaroscopy finding

EVALUATION CRITERIA

Capillary diameters (arterial, venous arm and apical loop) are measured [3, 4, 5, 9, 10, 11], as well as number of capillaries per visual field [2, 3, 5, 9, 10, 11] (defined as mean number of capillaries in 1 mm) [2], capillary length (with a length over 300 μm the capillaries are elongated) [3, 5, 9, 10, 11, 16]. Possible presence of dilated capillaries ($\geq 20 \mu\text{m}$), giant capillaries ($\geq 50 \mu\text{m}$), morphological abnormalities, microhemorrhages (extracapillary findings, the color of which can vary from red-violet to brownish depending on the time of their formation and are clearly associated with the capillary from which they originate [11]), neoangiogenesis (the presence of capillary branches and dense capillaries as a result of a failed attempt at vascular repair in the context of tissue hypoxia [11]), avascular areas, pericapillary edema and changes in blood flow (velocity and erythrocyte stasis) [2, 3, 5, 9, 10, 11, 16].

NORMAL CAPILLAROSCOPY FINDING

Normal capillary density varies between 7 and 16 capillaries per mm. [3, 5, 9, 10, 11, 13, 17]. Capillaries are arranged in a comb-like shape and their number and morphology tend to remain stable over time [1, 18]. When observed individually, these capillaries are hairpin or inverted U shaped, between 200 and 250 μm in length, having arteriolar (6–19 μm , 15 μm by national consensus) and venous (8–20 μm) arm in a ratio of 1:2 [1, 5, 9, 11, 13, 17, 18]. Subcapillary plexus is visible in 30% [5, 10, 11] up to 60% of the normal population [1].

DIFFERENCES IN CHILDREN AND ADULTS

The normal comb-like capillaroscopic pattern can be detected from two years of age. The main differences between the capillaroscopic patterns in children and adults are: lower capillary density, greater heterogeneity, especially in capillaries with unusual shapes (36%), and greater visibility of the subcapillary venous plexus. In the elderly, it is difficult to define a normal capillaroscopic pattern, in part because of the difficulty of finding a healthy control population; however, it is clear that capillary elongation and increased tortuosity as well as secondary apical dilatation may be observed in this age group, possibly due to a longer history of microtrauma, as well as reduced cardiac output with increased peripheral vascular resistance. Finally, the subcapillary venous plexus may also be seen more easily, in part because of thinning of the skin and congestion of venules and capillaries associated with increased opening of arteriovenous anastomoses secondary to senile microangiopathic changes [1].

VARIATION OF THE NORM

Variations in the shape of capillaries are a common finding even in healthy individuals. [5, 9]. There are many unusual forms of capillaries that in themselves are not indicative of disease: crossed, curved, elongated capillaries, capillary disorganization, isolated microhemorrhages, as well as the presence of capillary edema [1]. According to the National Capillaroscopy Consensus, capillaries with folded arms

that do not cross each other or capillaries whose arms cross in one or two places, but the apical loop has a convex outward curve are considered normal [5]. In a study of 53 patients with Raynaud's phenomenon (12 cases with primary and 41 with secondary RP), nonspecific changes (dilated capillaries with arterial diameter > 0.015 mm, venous > 0.020 mm; hemorrhages; presence of elongated or increased number of tortuous capillaries) were found in 10 patients, without evidence of microangiopathy [3]. Hemorrhages are an extracapillary finding and originate from the breakdown of the hemoglobin of the erythrocytes. Hemorrhages can also be observed in healthy individuals as an expression of local trauma to the periungual tissues, and in these cases they are not associated with giant capillary loops. [5, 11]. In healthy subjects, single newly formed, atypical vessels/neoangiogenesis may be observed as a result of attempted vascular repair after local tissue trauma [5, 11]. In these cases, atypically shaped capillaries are an isolated finding, and capillary density and capillary arrangement in adjacent sections are unchanged (ie, no avascular zones and capillary disorder are observed) [5, 11].

COMPARISON OF CAPILLAROSCOPY FINDINGS OF UPPER AND LOWER EXTREMITY FINGERS

Poor visibility of the eponychium capillaries, mild capillary disruption, short capillary loops, and crossing capillaries are significantly more common capillaroscopic findings on examination of the toes. The changes are probably related to greater epidermal thickness and higher capillary pressure as an effect of Earth's gravity. Quantitative capillaroscopy reference values (capillary diameters and average capillary density) can be used for capillaroscopy of both fingers and toes. Various authors have observed a lower incidence of microangiopathy (megacapillaries, hemorrhages, and capillary loss with avascular areas) in the toes, which is probably related to the later onset of RP in the lower extremities [11].

PATHOLOGY

Devascularization is present when the number of capillaries is below 7 per mm [3].

There are changes that should never be considered normal. Certain signs of microangiopathy are giant capillaries, neoangiogenesis in combination with low capillary density, and avascular areas secondary to capillary loss that give the appearance of „ravaged areas“ either by the absence of 2 cap-

illaries in each dermal papilla or by the presence of an area of 500 μ m, devoid of them. [1, 5, 13]. The generalized loss of capillaries is different, where a homogeneous decrease in their number is observed by applying excessive pressure to the nail bed when performing capillaroscopy, and a sharp transition from a vascularized area to a completely avascular area can be observed, which is dynamic, since the position of video capillaroscope varies [1]. Another pathological finding is neovascularization - an attempt to restore tissue perfusion and normal architecture, which leads to great heterogeneity of shapes and sometimes to such intense revascularization that it gives the shape of a tree or a bushy capillary [1]. Giant capillaries (with a loop diameter greater than 50 μ m) are typical markers of microvascular damage in systemic sclerosis (SSc) [1, 3, 5, 13] and do not occur in healthy individuals [11]. Capillaries with an arterial diameter > 0.015 mm (15 μ m) and venous > 0.020 mm (20 μ m) but less than 50 μ m are defined as dilated [3, 13]. Capillary segmental dilatation or dilatation of only one loop are findings that are often observed in arterial hypertension and diabetes mellitus [1].

It has been estimated that only 40% of the healthy population have completely normal capillaries, 50% have minor abnormalities, and only 5% have any abnormality of significant clinical significance [1]. Studies in the healthy population have found at least 3 patterns of normality: a “perfectly normal” pattern in which all capillaries have adequate shape and configuration; a “normal” pattern in which up to 2 tortuous capillary loops are allowed, and an “abnormal normal” pattern in which at least one arborescent capillary, one microhemorrhage, or more than 4 tortuous capillaries can be found [1].

CAPILLAROSCOPY IN RAYNAUD'S PHENOMENON

The main indication for capillaroscopic examination in rheumatology is the presence of Raynaud's phenomenon (RF) which is a clinical manifestation of reversible vasospasm of small arteries and arterioles provoked by cold exposure and emotional stress [2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 18]. The condition is characterized by initial whiteness of the fingers, most often with cold exposure, followed by cyanosis, pain, and numbness and redness in the reperfusion phase [2, 4, 7, 9, 10, 18]. RP has a prevalence of 3 to 21% worldwide, more commonly affecting young women. [2] It can be primary (idiopathic) or secondary (as a manifestation of another disease) [4, 5, 7, 9, 10, 18].

The abnormal capillaroscopic finding has a positive prognostic value in about 47% of the analyzed patients. [9] In primary RP, the capillaroscopic picture is not specific – capillaries unchanged in number and shape, the diameter of the capillaries may be slightly increased, but the finding must be interpreted in conjunction with the clinical picture and the results of laboratory tests [4, 5, 18]. Usually, in primary RP, a pale background of the capillaroscopic field and various functional disorders (but not structural ones) are observed, while in secondary RP a cyanotic background of the capillaroscopic field, structural disorders and functional changes in the capillaries, hemorrhages, thrombosis, avascular zones and neoangiogenesis are characteristic [7, 9, 13]. Dilated capillaries are associated with tissue ischemia, and giant capillaries should be considered an indicator of future development of systemic connective tissue disease (SCTD), and these patients should be followed up [4, 5].

There is also an increasing number of scientific reports reporting Raynaud's phenomenon following recurrent infection with SARS-CoV-2 and following vaccination [19, 20]. Due to the long waiting period for an examination by a rheumatologist in most countries of Central and Western Europe, as well as the small number of qualified specialists who can perform and evaluate the examination [21], clinical and capillaroscopic changes in these patients remain undiagnosed for a long time [22]. This is one of the factors forcing patients to seek qualified medical care outside the borders of their own country and favors the development of medical tourism after the COVID-19 pandemic [23]. However, there is a lack of sufficient data on the incidence and prevalence of Raynaud's phenomenon after recurrent COVID-19 infection. Taking a detailed history and correct interpretation of clinical symp-

toms and capillaroscopic findings is necessary to avoid misinterpretation [22, 24].

MISINTAKES IN CAPILLAROSCOPY:

1. Technical mistakes

➤ Magnification other than 200×, poor image quality (lack of focus and greater or lesser light intensity) [15].

➤ Applying even minimal pressure to the eponychium can result in interruption of blood flow, misinterpretation of the density of capillary loops, or the presence of an avascular zone (Fig. 2).



Fig. 2. Pressure applied to the eponychium

➤ Occurrence of reflection (Fig. 3 and Fig. 4) or illumination (Fig. 5).

➤ Reduced visibility due to presence of nail polish or other factors (Fig. 6).

2. Misinterpretation of the results

Microtraumas resulting from manicure procedures (Fig. 7) or finger trauma (Fig. 8 and Fig. 9) in healthy individuals may be mistaken for a pathological capillaroscopic finding.

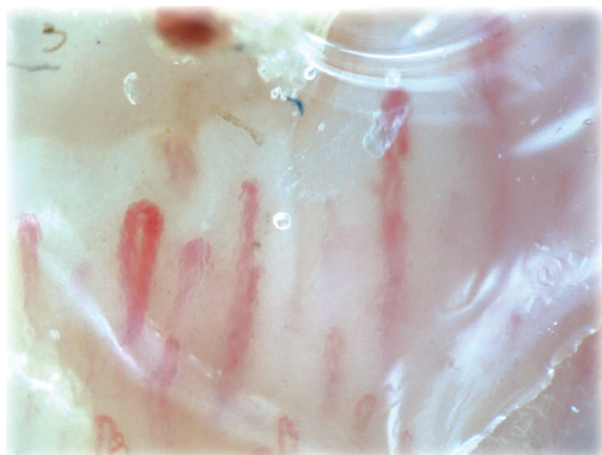


Fig. 3. Reflection

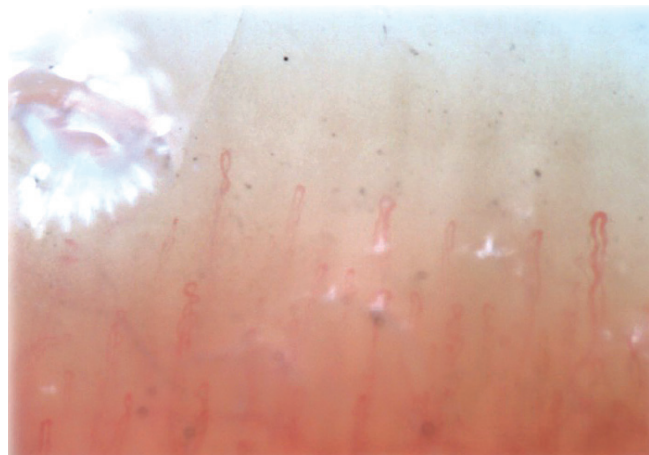


Fig. 4. Reflection

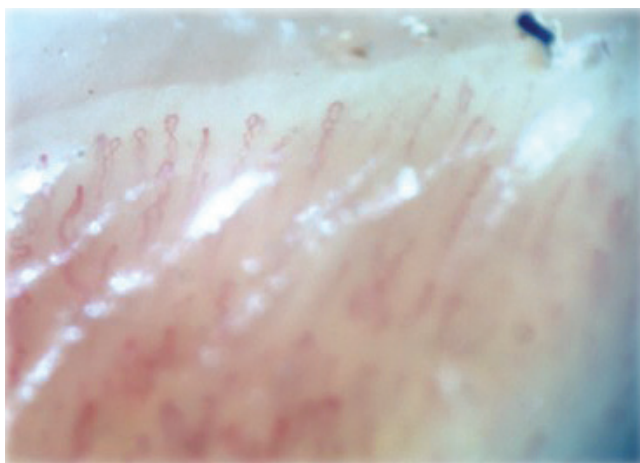


Fig. 5. Illumination



Fig. 6. Poor visibility of capillaries due to presence of nail polish and hyperkeratosis

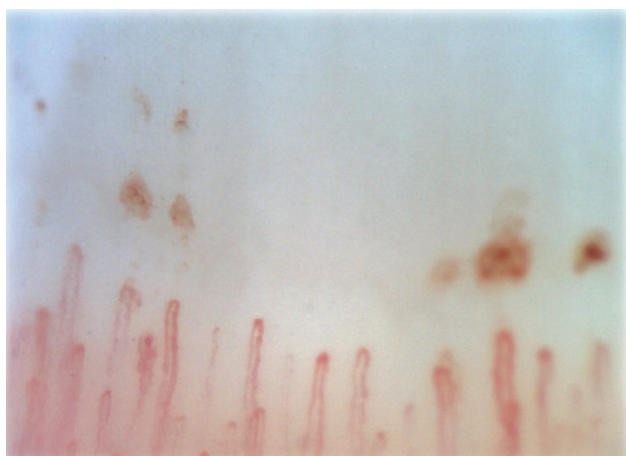


Fig. 7. Traumatic hemorrhages as a result of a manicure procedure

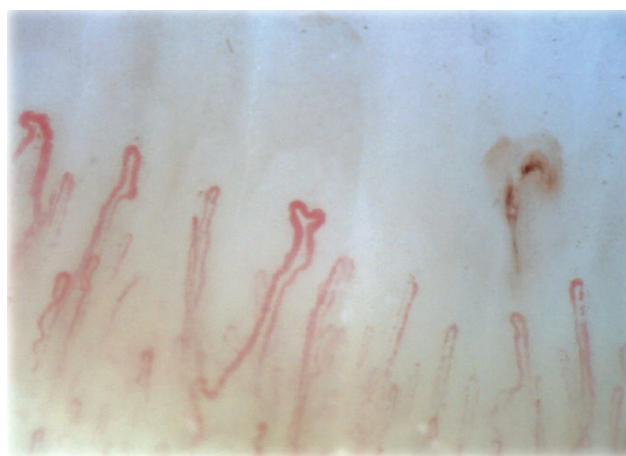


Fig. 8. Traumatic hemorrhages

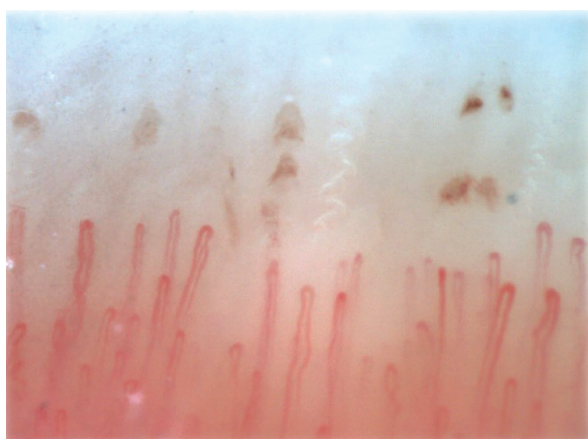


Fig. 9. Traumatic hemorrhages

CONCLUSION

Video capillaroscopy of the eponychium is a fast, non-invasive and extremely informative method for evaluating skin microcirculation. The results of the study should be carefully interpreted with a view to the correct assessment of the patients' condition and the differenti-

ation of the various diseases associated with microangiopathy and Raynaud's phenomenon. In view of this, it is extremely important that capillaroscopy is correctly interpreted in combination with a thorough general and occupational history taken, as well as in combination with the results of specific tests. It is necessary to comply with all the requirements for conducting the study, to distinguish the variation of the norm from the pathological finding and to take into account the general and professional risk factors leading to microangiopathy.

In conclusion, it can be said that the most frequently made mistakes during capillaroscopic capillaroscopy examination are due to non-observance of the rules for performing capillaroscopy, insufficient knowledge of the different capillaroscopy patterns and findings and/or the lack of sufficient clinical experience and practice.

Библиография/References:

1. Colmenares Roldán LM, Velásquez Franco CJ, Mesa Navas MA. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. Rev Colomb Reumatol. 2016;23:250–258.

2. Marta C. Amaral, F Seguro Paula, Joana Caetano, Paul RJ Ames & J Delgado Alves (2024) Re-evaluation of nailfold capillaroscopy in discriminating primary from secondary Raynaud's phenomenon and in predicting systemic sclerosis: a randomised observational prospective cohort study, *Expert Review of Clinical Immunology*, 20:6, 665-672, DOI: 10.1080/1744666X.2024.2313642
3. Ламбова С, Стоилов Н, Бояджиева Вл. Употреба на USB микроскоп за оценка на пациенти с феномен на Raynaud в ревматологичната практика. 2023, 31. 28-41. // Lambova, S, Stoilov N, Boyadzhieva V. The utility of USB microscope for assessment of Raynaud's phenomenon patients in rheumatology practice. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023, 31. 28-41. <https://doi.org/10.35465/31.4.2023.pp28-41>
4. Ламбова С. Роля на капилароскопията в ревматологията. Ревматология (България). 2008, 16. 17-27. // Lambova S. The role of capillaroscopy in rheumatology. *Revmatologija*. 2008, 16. 17-27.
5. Ламбова С, Бояджиева В. Национален консенсус по капилароскопия в ревматологията. Ревматология (България). 2021, 29.3-14. doi.org/10.35465/29.4.2021.pp3-14 // Lambova S, Boyadzhieva V. National consensus for capillaroscopy in rheumatology. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2021, 29. <https://doi.org/10.35465/29.4.2021.pp3-14>.
6. Lambova, S, Müller-Ladner, Ulf. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma and Related Disorders*. 2019, 4. 239719831983348. <https://doi.org/10.1177/2397198319833486>.
7. Lambova, S. Raynaud's Phenomenon. 2018, <https://doi.org/10.5772/intechopen.79362>.
8. Lambova, S, Müller-Ladner, Ulf. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn?. *Rheumatology international*. 2012, 33. doi.org/10.1007/s00296-012-2434-0.
9. Дончева-Дилова Ж, Бояджиева В, Стоилов Н, Кунева Т. Капилароскопията като метод за диагностика на микроваскуларни нарушения при системни заболявания, синдром на Рейно и вибрационна болест. Ревматология (България). 2021, 29(2), 61-72. <https://doi.org/10.35465/29.2.2021,61-72> // Doncheva-Dilova J, Boyadzhieva V, Stoilov N, Kuneva, T. Capillaroscopy as a method for diagnosing microvascular disorders in systematic diseases, Raynaud's syndrome and vibration disease. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2021, 29(2), 61-72. <https://doi.org/10.35465/29.2.2021,61-72>
10. Дончева-Дилова Ж, Бояджиева В, Стоилов Н, Ламбова С. Капилароскопия при COVID-19. Ревматология (България). 2023, 31(2), 41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57>. // Doncheva-Dilova, J, Boyadzhieva V, Stoilov, N., Lambova S. Capillaroscopy in COVID-19. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2023, 31(2), 41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57>
11. Lambova S. Nailfold Capillaroscopy – Practical Implications for Rheumatology Practice. *Current Rheumatology Reviews*. 2020, 16. 79-83. [10.2174/157339711602200415083444](https://doi.org/10.2174/157339711602200415083444).
12. Lambova, S, Müller-Ladner, Ulf. Feet nailfold capillaroscopy is not useful to detect the typical scleroderma pattern. *Clin Experim Rheum*. 2013, 31.
13. Дончева-Дилова Ж, Стоилов Н, Ламбова С, Бояджиева В. Капилароскопски промени при пациенти с феномен на Рейно и професионални заболявания. Ревматология (България), 2024, 32 (1), 72-85. <https://www.rheumatologybg.org/journal/index.php?journal=revmatologija&page=issue&op=view&path%5B%5D=28&path%5B%5D=28> // Doncheva-Dilova J, Stoilov N, Lambova S, Boyadzhieva V. Capillaroscopic changes in patients with Raynaud's phenomenon and occupational diseases. *Rheumatology (Bulgaria)*, 32 (1), 72-85. <https://www.rheumatologybg.org/journal/index.php?journal=revmatologija&page=issue&op=view&path%5B%5D=28&path%5B%5D=28>
14. Anderson ME, Allen PD, Moore T et al. Computerized nailfold videocapillaroscopy. A new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J.Rheumatol* 2005; 32; 841-8.
15. Cutolo M. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. 2015; ASIN: B01CDHIOZU. Publisher: Elsevier: 38-39.
16. Ламбова С, Стоилов Н, Бояджиева В. Капилароскопски промени при недиференцирано заболяване на съединителната тъкан с прояви на феномен на Raynaud 2023, 31 (3),44-54 // Lambova, S, Stoilov, N, Boyadzhieva, V. Capillaroscopic findings in undifferentiated connective tissue disease with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023q 31. 44-54. [10.35465/31.3.2023,44-54](https://doi.org/10.35465/31.3.2023,44-54).
17. Lambova, S, Kurteva, E, Dzhambazova S et al. Capillaroscopy and Immunological Profile in Systemic Sclerosis. *Life*. 2022, 12. 498. [10.3390/life12040498](https://doi.org/10.3390/life12040498).
18. Lambova, S. The Place of Nailfold Capillaroscopy Among Instrumental Methods for Assessment of Some Peripheral Ischaemic Syndromes in Rheumatology. *Folia medica*. 2016, 58. 77-88. [10.1515/folmed-2016-0011](https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0011).
19. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(2):51-80.
20. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J. Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e451-e452. [doi: 10.1111/jdv.16544](https://doi.org/10.1111/jdv.16544)
21. Димитров И. Медицински и СПА туризъм и ревматични заболявания – предизвикателства и бъдещи перспективи. Ревматология (България) 2024, 32(1), 30-44. <https://doi.org/10.35465/32.1.2024.pp30-44>. // Dimitrov I. Medical and SPA tourism and rheumatic diseases – challenges and future perspective. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2024, 32(1), 30-44. <https://doi.org/10.35465/32.1.2024.pp30-44>
22. Дончева-Дилова Ж, Бояджиева В. Стоилов Н, Ламбова С. Капилароскопия при COVID-19. Ревматология (България). 2023, 31(2), 41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57> // Doncheva-Dilova, J, Boyadzhieva V, Stoilov N, Lambova S. Capillaroscopy in COVID-19. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2023, 31(2), 41-57. <https://doi.org/10.35465/31.2.2023.pp41-57>
23. Димитров И, Владимирова К. Мерки за рестарт на туризма и успешното провеждане на сезон 2021 в условията на COVID-19 – Сборник доклади от Черноморски туристически форум, 2021, 131-142.
24. Sulli A, Gotelli E, Bica PF et al. Detailed videocapillaroscopic microvascular changes detectable in adult COVID-19 survivors. *Microvascular Research*, 2022 Jul;142:104361. [doi:10.1016/j.mvr.2022.104361](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104361). Epub 2022 Mar 24.

Постъпил за печат: 2.12.2024 г.

Submitted: 2.12.2024

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Ж. Дончева-Дилова
e-mail: jakis1991@abv.bg

✉ Correspondence address:

J. Doncheva-Dilova, MD
e-mail: jakis1991@abv.bg

ИНТЕГРИРАНЕ НА УПРАЖНЕНИЯ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ В РЕВМАТОЛОГИЯТА: РАЗВИТИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ СТРАТЕГИИ ЗА ОПТИМАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ

А. Ангелов

Ревматологичен сектор, Отделение по вътрешни болести, МБАЛ Бургасмед
Физиотерапия и рехабилитация, „Вита“ – Бургас

Резюме. Обзорът разглежда интегрирането на упражненията и рехабилитацията в ревматологичната практика, подчертавайки техния синергичен ефект заедно с фармакологичното лечение. Различните видове активности, като аеробни упражнения, силови тренировки и упражнения за гъвкавост, подобряват физическата функция. По този начин облекчават болката и намаляват системното възпаление, индуцирайки миокини, които подпомагат имунната регулация и възстановяването на тъканите. Въпреки доказаните ползи, изпълнението на физическите движения е затруднено поради непридържането на пациентите към тренировъчния план, ограничения достъп до здравни грижи и липсата на стандартизирани препоръки. Обзорът обсъжда необходимостта от персонализирани тренировъчни протоколи, интердисциплинарно сътрудничество и иновации в телемедицината за насърчаване на достъпността и ангажираността. Извеждането на физическите упражнения и рехабилитацията като стандартни практики в ревматологията може да оптимизира резултатите за пациентите и дългосрочното лечение на заболяването. Необходими са бъдещи изследвания за усъвършенстване на протоколите и валидиране на рехабилитационните стратегии.

Ключови думи: упражнения, рехабилитация, терапевтични стратегии

ВЪВЕДЕНИЕ

Ревматичните заболявания обхващат разнообразна гама от хронични възпалителни и дегенеративни състояния, засягащи ставите, мускулите и съединителните тъкани, като ревматоиден артрит (РА), остеоартроза (ОА), спондилоартрит (СпА) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Тези състояния често водят до хронична болка, намалена физическа активност и понижено качество на живот, което представлява значителна тежест както за пациентите, така и за здравните системи [1]. Независимо че фармакологичните средства като синтетични и биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) са усъвършенствали лечението на ревматичните заболявания, те не решават напълно проблема с функционалните ограничения и уврежданията, които изпитват много пациенти [2]. Нефармакологичните интервенции, особено упражненията и рехабилитацията, са получили признание като неминуеми компоненти на цялостната грижа в ревматологията [3].

Рехабилитационният план от упражнения предлага множество предимства, включително подобрена мускулна сила, подобрена подвижност на ставите, намалена болка и по-добра ця-

лостна физическа функция. Освен това е доказано, че тези интервенции влияят положително на психичното здраве, като намаляват симптомите на депресия и тревожност, които често се срещат при болните с ревматични заболявания [4]. Въпреки тези ползи упражненията и рехабилитацията остават недостатъчно използвани в рутинната клинична практика. Интегрирането им в рутинната ревматологична грижа остава непоследователно, отчасти поради опасения относно обостряне на симптомите, слабо придържане на пациента към изготвения план и липса на стандартизирани препоръки.

Този обзор има за цел да синтезира настоящите доказателства за ролята на упражненията и рехабилитацията в лечението на ревматичните заболявания, с акцент върху потенциала им да допълват фармакологичните лечения. Чрез изследване на биологичните механизми, клиничните резултати и практическите предизвикателства, свързани с тези интервенции, този труд се стреми да осигури цялостно разбиране за това как упражненията и рехабилитацията могат да бъдат по-ефективно интегрирани в терапевтичните стратегии за оптимизиране на резултатите за пациентите.

МЕТОДОЛОГИЯ НА ТЪРСЕНЕ

Следвайки рамката на публикувани по-рано препоръки [5], е проведено обширно [5] търсене в базите данни PubMed, Scopus и Web of Science до август 2024 г., като фокусът е върху проучвания, оценяващи ролята на упражненията и рехабилитацията при управлението на ревматични заболявания. Първоначалните думи за търсене включват „упражнение“, „рехабилитация“, „ревматични заболявания“, „ревматоиден артрит“, „спондилоартрит“, „анкилозиращ спондилит“, „системен лупус еритематозус“ и „миокини“. Използвани са MeSH термини и съответните термини в свободен текст.

Препратките към идентифицирани проучвания и систематични прегледи бяха ръчно проверени за допълнителни подходящи проучвания. Акцентът беше поставен върху рандомизирани контролирани проучвания, систематични прегледи и метаанализи, отчитащи физическа функция, намаляване на болката и възпалителни маркери като първични резултати. Непроменими рискови фактори и само фармакологични интервенции са изключени.

РОЛЯ НА ФИЗИЧЕСКИТЕ УПРАЖНЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Упражненията играят основна роля в лечението на ревматичните заболявания, като предлагат многостранни ползи, които надхвърлят традиционното фармакологично лечение. Включването на структурирана физическа активност в терапевтичния режим на пациенти с ревматични състояния може значително да подобри функцията на ставите, подвижността и да облекчи болката [6, 7].

Аеробните упражнения, характеризиращи се с дейности, които увеличават сърдечната честота и подобряват сърдечно-съдовата издръжливост, са от основно значение при лечението на ревматични заболявания. Упражнения като ходене, колоездене, плуване и аеробни класове помагат за намаляване на системното възпаление, ключов фактор за прогресирането на заболяванията. Редовната аеробна активност се свързва с понижени нива на възпалителни маркери (като С-реактивен протеин), като по този начин смекчава активността на заболяването [8]. Освен това този тип упражнения подобряват сърдечно-съдовото здраве, което е особено важно предвид повишения риск от сърдечно-съдови съпътстващи заболявания при пациенти с хронични възпалителни ревматични състояния. Подобреният сър-

дечно-съдов статус също води до по-добра обща издръжливост и намалена умора, често срещани оплаквания при пациенти с ревматични заболявания [9, 10].

Тренировката за сила, мускулна хипертрофия и устойчивост включва упражнения, които укрепват мускулите чрез работа с тежести, упражнения с ластиси и тренировки със собствено тегло. В контекста на ревматологията тренировките за сила са от решаващо значение за запазване и увеличаване на мускулната маса, която често е компрометирана поради хронично възпаление и продължително бездействие. По-силните мускули осигуряват по-добра опора на засегнатите стави, като по този начин намаляват механичния стрес и предотвратяват по-нататъшно увреждане на ставите. Проучванията показват, че тренировките със съпротивление могат да доведат до значителни подобрения в мускулната сила и издръжливост, намаляване на болката, което на свой ред подобрява функционалния капацитет и качеството на живот [11, 12]. Освен това тренировки със съпротивление и с тежести за сила допринасят за поддържане на костната плътност, което предлага допълнителни ползи срещу остеопороза – често срещано усложнение при ревматични заболявания [13, 14].

Упражненията за гъвкавост, включително дейности за разтягане и обхват на движение, са от съществено значение за поддържане и подобряване на подвижността на ставите. Ревматичните заболявания често водят до скованост на ставите, малък обем на движение и обща гъвкавост, което може сериозно да ограничи способността на пациента да изпълнява ежедневни задачи. Участието в редовни тренировки за гъвкавост помага за облекчаване на сковаността и за подобряване на еластичността на мускулите и съединителните тъкани около ставите. Практики като йога и тай чи не само подобряват физическата гъвкавост, но също така включват елементи на баланс и внимание, което може допълнително да помогне за менажиране на болката и психическо благополучие. Подобренията гъвкавост допринасят за намален риск от нараняване и подобро цялостно функционално движение, като по този начин подобряват качеството на живот на хората с ревматични заболявания [15].

МИОКИНОВА СИГНАЛИЗАЦИЯ. УПРАЖНЕНИЯТА КАТО МОЛЕКУЛЯРЕН МОДУЛАТОР ПРИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Биологичните основи на мускулното съкращение при лечението на ревматични заболявания все повече се съсредоточават около ролята

на миокините, които са цитокини, освободени от скелетните мускули в отговор на контракция. В момента има повече от 600 идентифицирани миокини [16]. Тези молекули медиатират няколко системни ефекта, включително имунна модулация, противовъзпалителна активност и метаболитна регулация [17, 18]. Сред тези миокини интерлевкин-6 (IL-6), иризин и невротрофичен фактор, получен от мозъка (BDNF), са особено интересни, като всеки от тях допринася уникално за реакцията на тялото към упражнения и предлага специфични предимства в контекста на ревматичните заболявания.

IL-6 служи като парадоксален играч както в провъзпалителните, така и в противовъзпалителните пътища. Произведен временно по време на тренировка, IL-6 преминава от провъзпалителен цитокин при болестни състояния към противовъзпалителен медиатор, когато се получава от свиване на мускула. Индуцираната от упражнения форма на IL-6 потиска освобождаването на TNF- α и IL-1 β . Това, медирано от IL-6, потискане намалява възпалителните процеси, като допринася за по-ниска активност на заболяването и облекчаване на симптомите, като същевременно насърчава възстановяването на тъканите. Въпреки това при хронични възпалителни състояния постоянно повишеният IL-6 изостря възпалението, насърчавайки ставна увреда. Следователно упражненията предлагат естествено средство за овладяване на преходните противовъзпалителни ползи на IL-6, докато лекарствата, насочени към IL-6, се справят с неговите хронични ефекти [19, 20].

Ирисинът е друг основен миокин, образуван по време на тренировка, участващ в метаболитната регулация. Той предизвиква покафеняване на бялата мастна тъкан, като по този начин увеличава разхода на енергия и подобрява инсулиновата чувствителност [21]. Това е особено важно за пациенти с ревматични заболявания, които имат метаболитна дисрегулация и повишен сърдечно-съдов риск [22, 23]. Ролята на ирисина се простира отвъд метаболизма до здравето на мускулно-скелетната система, тъй като насърчава остеобластната активност, противодействайки на остеопорозата. Това действие върху метаболизма на костите предлага защитен механизъм, потенциално намаляващ риска от фрактури и подобряващ цялостната физическа функция при тези пациенти [24, 25].

BDNF, макар и известен предимно с ефектите си върху централната нервна система, все повече се признава за своите периферни ползи

при мускулна регенерация. Индуцираният от упражнения BDNF подобрява възстановяването на мускулите чрез стимулиране на сателитните клетки, предшествениците на нови мускулни влакна. Този процес е ключов при ревматични заболявания, при които мускулната атрофия и слабост са чести. Освен това невропротективните ефекти на BDNF са от значение при менажирането на хроничната болка, което е значителен проблем при състояния, при които дългосрочната болка може да доведе до централна сенсibiliзация и намалени прагове на болка. Чрез подобряване както на мускулната, така и на нервната функция, оптимизирането на нивата на BDNF може потенциално да подобри както физическото, така и когнитивното здраве [26, 27].

Физическата активност повишава нивата на противовъзпалителни цитокини като IL-10 и същевременно намалява концентрациите на провъзпалителни маркери като CRP и TNF- α [28, 29]. Тази промяна към противовъзпалителен профил е особено полезна, тъй като има потенциал да намали болестната активност. Възможно е да се наблюдава подобрене във функцията на регулаторните Т-клетки, което допълнително допринася за имунния баланс. Кумулативният ефект на тези противовъзпалителни реакции е възможно да забави прогресията на заболяването [30].

Упражненията предизвикват молекулярни адаптации в мускулите и съединителната тъкан, които смекчават възпалението и поддържат здравето на тъканите. Наблюдават се промени в състава на мускулните влакна, с повишено съотношение на влакната тип I : II и хипертрофия на влакна тип II, повишаващи мускулната издръжливост и устойчивост на увреждане. Освен това тренировката за сила намалява експресията на гени, свързани с възпалението и участващи във фиброзата, и потиска експресията на провъзпалителни цитокини в хондроцитите. Тези молекулярни отговори предполагат системни противовъзпалителни ефекти, което налага допълнителни изследвания за оптимизиране на тези терапевтични пътища [31].

БАРИЕРИ ЗА ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ И ВЪЗМОЖНИ РЕШЕНИЯ

Въпреки доказаните ползи от упражненията и рехабилитацията, при управлението на ревматичните заболявания няколко бариери възпрепятстват интегрирането им в стандартната ревматологична практика. Тези предизвикателства

могат да бъдат свързани с пациентите и/или с ограничения на здравната система.

Свързаните с пациента бариери включват основно: слабо придържане към плана поради страх от обостряне на симптомите, умора и психологическа резистентност, често обяснявани с погрешни схващания относно ефектите от упражненията върху прогресията на заболяването. Много пациенти също са възпрепятствани от съпътстващи физически ограничения, като ставни деформации, хронична болка или тежко увреждане. Социално-икономически фактори като липса на достъп до специализирани съоръжения или финансови ограничения могат да попречат на пациентите да се включат в редовна рехабилитационна програма [32, 33]. Проучванията показват, че умората, често срещан симптом при ревматичните заболявания, значително намалява мотивацията на пациента за упражнения, създавайки цикъл на бездействие, който влошава физическата функция и увеличава нивата на болка [34, 35]. Справянето с тези опасения изисква целенасочено обучение на пациентите, както и подчертаване на значението на движението за дългосрочното здраве и функция на ставите.

Бариерите пред здравната система са многостранни, включително недостатъчно насочване от лекуващия ревматолог, липса на интердисциплинарна координация на грижите и ограничен достъп до рехабилитационни услуги. В много здравни заведения упражненията и рехабилитацията се разглеждат като допълнителни, а не като основни компоненти на лечението. Следователно насочванията към физиотерапия или специализирани програми за рехабилитация са непоследователни и когато бъдат направени, пациентите могат да се сблъскат с дълго време за чакане, несъответствие между очакванията на ревматолога и специалиста по рехабилитация или географски бариери, които ограничават достъпа до квалифицирани кадри. Освен това разходите за текуща рехабилитация може да не бъдат напълно покрити от застраховката, което възпира пациентите да се придържат към предписаните програми за упражнения. Друга значителна пречка е липсата на стандартизирани насоки в рамките на здравните системи за включване на упражненията като редовен, структуриран компонент на ревматологичните грижи. Има дългосрочни данни, че терапевтичният план под професионален контрол е по-ефективен [36].

Преодоляването на тези бариери изисква многостранен подход. Първо, трябва да се разра-

ботят персонализирани програми за упражнения, които да отговарят на индивидуалните нужди на пациентите, като се вземат предвид тежестта на заболяването, физическите ограничения и съпътстващите заболявания. Персонализираните планове повишават постоянството, като гарантират, че упражненията са както постижими, така и съобразени с функционалното ниво на пациента [37]. Например, пациенти с тежко увреждане на ставите или болка могат да се възползват от водна терапия, която намалява стреса на ставите, докато тези с по-ниска активност на заболяването могат да се занимават с упражнения със съпротивление и тежести, за да подобрят мускулната сила, да преодолеят хипертрофията и за стабилност на ставите.

Освен това интердисциплинарните модели, включващи ревматолози, физиатри, физиотерапевти, кинезитерапевти, ерготерапевти и специалисти по психично здраве, са от решаващо значение за предоставянето на цялостна грижа. Тези екипи могат да си сътрудничат за справяне както с физическите, така и с психологическите бариери. Доказано е, че когнитивно-поведенческата терапия подобрява отношението на пациентите към упражненията и увеличава придържането им, като помага на пациентите да се справят със страха от обостряне на симптомите и хроничната болка. Подкрепата за психично здраве също е от съществено значение, тъй като депресията и тревожността са преобладаващи при пациенти с ревматични заболявания, често влошавайки липсата на активност [38, 39].

Здравните системи също трябва да инвестират в подобряване на достъпа до рехабилитационни услуги. Телерехабилитацията, която използва цифрови платформи за предоставяне на рехабилитация от разстояние, се очертава като решение за преодоляване на географски и логистични бариери. Проучванията показват, че телерехабилитацията може да доведе до сравними резултати с личната терапия, като предлага на пациентите удобна и рентабилна алтернатива на традиционната рехабилитация [40]. Интегрирането на носими технологии и мобилни приложения, които осигуряват обратна връзка в реално време за активността на пациента, може да насърчи по-голяма ангажираност и отчетност, което води до продължителна физическа активност и подобрени резултати [41].

Обучението на пациентите остава решаващо за преодоляването на тези бариери. Специалистите трябва да подчертаят дългосрочните ползи от упражненията за намаляване на болката, подоб-

ряване на функцията на ставите и предотвратяване на по-нататъшно увреждане. Образователните инициативи трябва също така да се съсредоточат върху обучението на пациентите относно техники за пестене на енергия, стратегии за защита на ставите и постепенно прогресиране на упражненията, за да изградят увереност и да насърчат самоконтрола на заболяването си. Ефективното обучение може да изясни погрешни схващания, като например убеждението, че упражненията ще влошат увреждането на ставите, като ги замени с основана на доказателства информация за защитните ползи от редовната физическа активност [42, 43].

И накрая, необходими са промени на ниво политика, за да се даде приоритет на упражненията и рехабилитацията като основни компоненти на ревматологичните грижи. Застрахователното покритие за рехабилитационни услуги трябва да бъде разширено, а насоките за предписания за упражнения трябва да бъдат стандартизирани в системите на здравеопазването. Освен това здравните работници трябва да бъдат обучени за значението на ранното насочване към рехабилитационни програми, като се гарантира, че пациентите получават навременни и подходящи интервенции, преди да настъпи необратимо увреждане на ставите.

БЪДЕЩИ НАСОКИ

Виртуалните платформи за рехабилитация използват технологии за отчитане на движение и интерактивен софтуер, за да доставят персонализирани програми за упражнения, позволявайки на пациентите да изпълняват упражнения в собствените си домове, като същевременно получават обратна връзка в реално време. Този подход предлага ефективна алтернатива за лица, които се сблъскват с трудности да посещават лични терапевтични сесии поради проблеми с мобилността или големи разстояния до рехабилитационни центрове. Проучванията показват, че виртуалната рехабилитация може да доведе до сравними резултати с традиционните клинични терапии по отношение на подобряване на физическата функция и менажирането на болката [44]. Телемедицинските платформи позволяват наблюдение от разстояние, оценяват напредъка и коригират програмите за рехабилитация, ако е необходимо. Пандемията от COVID-19 ускори приемането на телемедицината в ревматологията, демонстрирайки нейния потенциал да предоставя непрекъснати грижи без необходимост от чести лични посещения. Изслед-

ванията показват, че телемедицината може ефективно да осигури рехабилитационни програми за пациенти с ревматични заболявания, подобрявайки тяхната физическа функция и намалявайки активността на заболяването. Телемедицината позволява по-персонализиран и адаптивен подход към рехабилитацията, тъй като клиницистите могат да променят предписанията за упражнения въз основа на обратна връзка в реално време и докладвани от пациенти резултати [45].

Смартустройствата, проследяващи активността, акселерометри и интелигентно облекло осигуряват непрекъснато наблюдение на нивата на физическа активност на пациента, подвижността на ставите и придържането към упражнения. Тези технологии могат да събират данни за ежедневните движения и изпълнението на упражненията, като предлагат представа за напредъка на пациента и позволяват на здравните работници да вземат решения, базирани на данни, относно техните планове за рехабилитация. Проучванията показват, че пациентите, използващи носими устройства като част от своята рехабилитационна програма, показват по-високи нива на придържане, постоянство и подобрени резултати в сравнение с тези, които не използват тези устройства [46].

Интегрирането на рехабилитацията като "игра" е интригуващо развитие. Платформите за виртуална реалност (VR) и видеоигрите се включват в програми за рехабилитация, за да се увеличат ангажираността и мотивацията на пациентите. Тези платформи предлагат интерактивни и завладяващи среди, в които пациентите могат да изпълняват терапевтични упражнения и да бъдат възнаградени за своя напредък [47].

Една обещаваща, но недостатъчно използвана и леснодостъпна област в рамките на рехабилитацията са упражненията с тежести. Доказано е, че тези упражнения подобряват мускулната сила, хипертрофията и костната плътност, като същевременно осигуряват ползи за стабилизиране на ставите. Въпреки доказаните ползи при здрави популации, упражненията с тежести остават на заден план, потенциално поради погрешни схващания относно тяхната безопасност, но е доказано, че са безопасни и ефективни при пациенти с ревматични заболявания [12, 48–51], въпреки че липсват висококачествени данни от клинични изпитвания относно ефикасността на специфични протоколи при тази популация пациенти. Новата информация относно оптималните протоколи за мускулна хипертрофия

при здрави възрастни трябва да бъде внимателно тествана [52, 53]. Съществуват данни, че умерен обем от 12-20 серии на мускулна група седмично, разделено на няколко тренировки, води до оптимални резултати [54]. Тъй като доказателствата за тези ползи нарастват, има нужда специалистите да включат и насърчават упражненията за сила с тежести като съществена част от рехабилитацията.

Тъй като базата от доказателства в подкрепа на тези нововъзникващи терапии се разширява, бъдещите изследвания и клиничните изпитвания трябва да се съсредоточат върху дългосрочната ефикасност и стратегиите за интегриране на тези инструменти в стандартната ревматологична практика. Вzeti заедно, тези иновации предлагат път към персонализирани, достъпни и ефективни грижи, които могат да предефинират упражненията и рехабилитацията в ревматологията, като в крайна сметка подобряват резултатите на пациентите, постоянството и качеството на живот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегрирането на упражненията и рехабилитацията в лечението на ревматичните заболявания е от съществено значение за подобряване на резултатите на пациентите, като се справят както с физическите ограничения, така и със системното възпаление. Доказателствата подкрепят тезата, че аеробните упражнения, упражненията за сила и гъвкавост не само подобряват мобилността, намаляват болката и укрепват мускулната функция, но също така влияят върху молекулярните пътища за намаляване на възпалението и насърчаване на възстановяването на тъканите. Въпреки тези предимства продължават да съществуват предизвикателства, като ограничено постоянство от страна на пациентите и достъп до здравни грижи. Персонализираните програми за упражнения, интердисциплинарното сътрудничество и напредъкът в телемедицината могат да помогнат за преодоляване на тези бариери, като гарантират, че упражненията и рехабилитацията се превръщат в основни компоненти на ревматологичните гри-

жи. Възприемането на тези стратегии в крайна сметка ще насърчи подобрени дългосрочни резултати и качество на живот за пациенти с ревматични заболявания.

ПРЕПОРЪКИ

Въз основа на публикации в литературата и наличните доказателства, авторът излага следните препоръки за интегриране на упражнения и рехабилитация в ревматологичната практика:

1. Индивидуализиране на планове за упражнения. Необходими са индивидуализирани програми, включващи аеробни упражнения, упражнения за сила с тежести и гъвкавост спрямо специфичната за пациента болестна активност, ограничения и лични цели.

2. Насърчаване на мултидисциплинарно сътрудничество. Работата в екип между ревматолози, физиатри, физиотерапевти, кинезитерапевти, професионални терапевти и професионалисти в областта на психичното здраве осигурява цялостна подкрепа и съгласуване на терапевтичните цели.

3. Овластяване на пациентите чрез обучение. Нужно е пациентите да разполагат със знания за ползите и безопасността на упражненията при лечението на ревматичните заболявания, за да се насърчи придържането към плана и да се намали безпокойството, свързано с обостряне на симптомите.

4. Насочване на вниманието към психологическите бариери. Подходящо е включване на когнитивна и поведенческа подкрепа за справяне със страховете, депресията и умората, които могат да попречат на дългосрочното ангажиране с упражнения.

5. Използване на телездраве и дигитални инструменти. Използване на телемедицината, смартустройства и мобилните приложения, за да се осигурят непрекъснат мониторинг, обратна връзка и дистанционна поддръжка, особено за пациенти с географски или мобилни бариери.

Тези препоръки имат за цел да направят упражненията и рехабилитацията достъпни и неразделна част от ревматологичното лечение, като в крайна сметка подобряват резултатите и качеството на живот на пациентите.

INTEGRATING EXERCISE AND REHABILITATION IN RHEUMATOLOGY: ADVANCING THERAPEUTIC STRATEGIES FOR OPTIMAL PATIENT OUTCOMES

A. Angelov

Rheumatology Sector, Department of Internal Medicine, Hospital Burgasmed – Burgas, Bulgaria
Physiotherapy and Rehabilitation Centre, Vita – Burgas, Bulgaria

Abstract. *This review examines the integration of exercise and rehabilitation into rheumatologic care, highlighting their synergistic effects alongside pharmacological treatment. Exercise modalities such as aerobic, resistance, and flexibility training enhance physical function, alleviate pain, and reduce systemic inflammation, primarily through the activity of exercise-induced myokines which support immune regulation and tissue repair. Despite demonstrated benefits, adoption is hindered by barriers, including limited adherence, healthcare access, and absence of standardized guidelines. This review suggests personalized exercise protocols, interdisciplinary collaboration, and telehealth innovations to promote accessibility and adherence. Expanding exercise and rehabilitation as standard practices in rheumatology may optimize patient outcomes and long-term disease management, with future research needed to refine protocols and validate rehabilitation strategies.*

Key words: *exercise, rehabilitation, therapeutic strategies*

INTRODUCTION

Rheumatic diseases encompass a diverse range of chronic inflammatory and degenerative conditions affecting joints, muscles, and connective tissues, such as rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), spondyloarthritis (SpA) and systemic lupus erythematosus (SLE). These conditions often result in chronic pain, reduced physical function, and decreased quality of life, imposing a significant burden on patients and healthcare systems alike [1]. While pharmacological treatments such as synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), have advanced the management of rheumatic diseases, they do not fully address the functional limitations and disability that many patients experience [2]. Consequently, non-pharmacological interventions, particularly exercise and rehabilitation, have gained recognition as critical components of comprehensive care in rheumatology [3].

Exercise and rehabilitation strategies offer numerous benefits, including improved muscle strength, enhanced joint mobility, reduced pain, and better overall physical function. Furthermore, these interventions have been shown to positively impact mental health, reducing symptoms of depression and anxiety commonly associated with chronic rheumatic conditions [4]. Despite these benefits, exercise and rehabilitation remain underutilized in routine clinical practice. Integration of exercise and rehabilitation into routine rheumatologic care remains

inconsistent, partly due to concerns over exacerbating symptoms, low patient adherence, and a lack of standardized guidelines.

This review aims to synthesize the current evidence on the role of exercise and rehabilitation in the management of rheumatic diseases, with a focus on their potential to complement pharmacological treatments. By exploring the biological mechanisms, clinical outcomes, and practical challenges associated with these interventions, this paper seeks to provide a comprehensive understanding of how exercise and rehabilitation can be more effectively integrated into therapeutic strategies to optimize patient outcomes.

SEARCH METHODOLOGY

We adhered to established guidelines for writing narrative reviews, following the framework of previously published recommendations [5]. We conducted a comprehensive search of PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to August 2024, focusing on studies evaluating the role of exercise and rehabilitation in rheumatic disease management. Initial search terms included “exercise”, “rehabilitation”, “rheumatic diseases”, “rheumatoid arthritis”, “spondyloarthritis”, “ankylosing spondylitis”, “systemic lupus erythematosus” and “myokines.” MeSH terms and relevant free-text terms were used accordingly.

References of identified studies and systematic reviews were manually checked for further rele-

vant studies. Emphasis was placed on randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews, and meta-analyses reporting physical function, pain reduction, and inflammatory markers as primary outcomes. Non-modifiable risk factors and pharmacological-only interventions were excluded.

THE ROLE OF EXERCISE IN RHEUMATOLOGY

Exercise plays a pivotal role in the management of rheumatic diseases, offering multifaceted benefits that extend beyond traditional pharmacological treatments. Incorporating structured physical activity into the therapeutic regimen of patients with rheumatic conditions such as RA, OA, SLE, and SpA can significantly enhance joint function, improve mobility, and alleviate pain [6, 7]. This section explores the various types of exercise – aerobic, resistance, and flexibility training and their specific impacts on individuals suffering from different rheumatic diseases.

Aerobic exercise, characterized by activities that increase heart rate and improve cardiovascular endurance, is fundamental in managing rheumatic diseases. Exercises such as walking, cycling, swimming, and aerobic classes help reduce systemic inflammation, a key contributor to disease progression. Regular aerobic activity has been associated with decreased levels of inflammatory markers, such as C-reactive protein, thereby mitigating disease activity [8]. Additionally, aerobic exercise enhances cardiovascular health, which is particularly important given the increased risk of cardiovascular comorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic conditions. Improved cardiovascular fitness also translates to better overall stamina and reduced fatigue, common complaints among rheumatic disease patients [9,10].

Resistance training involves exercises that strengthen muscles by working against a force, such as weightlifting, resistance band exercises, and body-weight training. In the context of rheumatology, resistance training is crucial for preserving and enhancing muscle mass, which is often compromised due to chronic inflammation and prolonged inactivity. Stronger muscles provide better support to affected joints, thereby reducing mechanical stress and preventing further joint damage. Studies have demonstrated that resistance training can lead to significant improvements in muscle strength and endurance, pain reduction, which, in turn, enhance functional capacity and quality of life [11, 12]. Moreover, resistance exercises contribute to bone densi-

ty maintenance, offering protective benefits against osteoporosis – a common complication in rheumatic diseases [13, 14].

Flexibility exercises, including stretching and range-of-motion (ROM) activities, are essential for maintaining and improving joint mobility. Rheumatic diseases frequently result in joint stiffness, reduced ROM, and decreased overall flexibility, which can severely limit a patient's ability to perform everyday tasks. Engaging in regular flexibility training helps to alleviate stiffness, increase joint lubrication, and enhance the elasticity of muscles and connective tissues surrounding the joints. Practices such as yoga and Tai Chi not only improve physical flexibility but also incorporate elements of balance and mindfulness, which can further aid in pain management and mental well-being. Enhanced flexibility contributes to better posture, reduced risk of injury, and improved overall functional movement, thereby enhancing the quality of life for individuals with rheumatic conditions [15].

MYOKINE SIGNALING: EXERCISE AS A MOLECULAR MODULATOR IN RHEUMATIC DISEASES

The biological underpinnings of exercise in rheumatic disease management are increasingly centered on the role of myokines, cytokines released by skeletal muscle in response to contraction. There are currently more than 600 identified myokines [16]. These molecules mediate several systemic effects, including immune modulation, anti-inflammatory activity, and metabolic regulation, making them a cornerstone of exercise's therapeutic benefit [17, 18]. Among these myokines, interleukin-6 (IL-6), irisin, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are particularly interesting, each contributing uniquely to the body's response to exercise and offering specific advantages in the context of rheumatic diseases.

IL-6 serves as a paradoxical player in both pro-inflammatory and anti-inflammatory pathways. Produced transiently during exercise, IL-6 shifts from a pro-inflammatory cytokine in disease states to an anti-inflammatory mediator when derived from contracting muscle. The exercise-induced form of IL-6 suppresses the release of TNF- α and IL-1 β . This IL-6-mediated suppression reduces inflammatory processes, contributing to lower disease activity and symptom relief, while also promoting tissue repair. However, in chronic inflammatory conditions, persistently elevated IL-6 exacerbates inflammation, promoting joint degradation. Therefore, exercise of-

fers a natural means to harness IL-6's transient anti-inflammatory benefits, while IL-6-targeted drugs address its chronic effects [19, 20].

Irisin, another pivotal myokine formed during exercise, is involved in metabolic regulation. It induces the browning of white adipose tissue, thereby increasing energy expenditure and improving insulin sensitivity [21]. This becomes particularly relevant for rheumatic disease patients, who often experience metabolic dysregulation and increased cardiovascular risk [22, 23]. Irisin's role extends beyond metabolism to musculoskeletal health, as it promotes osteoblast activity and bone formation, counteracting osteoporosis. This dual action on metabolism and bone integrity offers a protective mechanism, potentially mitigating the risk of fractures and improving overall physical function in these patients [24, 25].

BDNF, though primarily known for its effects on the central nervous system, is increasingly recognized for its peripheral benefits in muscle regeneration. Exercise-induced BDNF enhances muscle repair by stimulating satellite cells, the progenitors of new muscle fibers. This process is critical in rheumatic diseases where muscle atrophy and weakness are common. Additionally, BDNF's neuroprotective effects are relevant in chronic pain management, a significant concern in conditions where long-term pain can lead to central sensitization and reduced pain thresholds. By improving both muscle and neural function, BDNF levels management can potentially offer a comprehensive recovery mechanism, aiding both physical and cognitive health [26, 27].

Exercise triggers a broader anti-inflammatory response beyond myokines alone. Physical activity increases levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 while reducing the concentrations of pro-inflammatory markers like CRP and TNF- α [28, 29]. This shift towards an anti-inflammatory profile is especially beneficial for patients with high disease activity, as it can reduce the frequency and intensity of flares. Exercise also enhances the function of regulatory T cells, further contributing to immune balance. The cumulative effect of these anti-inflammatory responses slows disease progression [30].

Exercise induces molecular adaptations in muscle and connective tissue that mitigate inflammation and support tissue health. Key mechanisms include shifts in muscle fiber composition, with increased type I:II fiber ratios and hypertrophy of type II fibers, enhancing muscle endurance and resistance to damage. Additionally, resistance training reduces the expression of inflammation-related genes, such as those involved in fibrosis, and mechanical loading

suppresses proinflammatory cytokine expression in chondrocytes. These molecular responses support local tissue resilience and systemic anti-inflammatory effects, warranting further research into optimizing these therapeutic pathways [31].

BARRIERS TO IMPLEMENTATION AND SOLUTIONS

Despite the proven benefits of exercise and rehabilitation in managing rheumatic diseases, several barriers hinder their integration into standard rheumatologic care. These challenges can be grouped into patient-related factors and healthcare system limitations.

Patient-related barriers primarily involve low adherence due to fear of exacerbating symptoms, fatigue, and psychological resistance, often linked to misconceptions about the effects of exercise on disease progression. Many patients are also hindered by co-existing physical limitations, such as joint deformities, chronic pain, or severe disability. Moreover, socioeconomic factors, such as lack of access to specialized facilities or financial constraints, can prevent patients from engaging in regular rehabilitation [32, 33]. Studies indicate that fatigue, a common symptom in rheumatic conditions, significantly decreases patient motivation to exercise, creating a cycle of inactivity that worsens physical function and increases pain levels [34, 35]. Addressing these concerns requires targeted patient education to dispel myths about exercise and rheumatic diseases and to emphasize the importance of movement for long-term joint health and function.

Healthcare system barriers are multifaceted, including insufficient referral practices, lack of interdisciplinary care coordination, and limited access to rehabilitation services. In many healthcare settings, exercise and rehabilitation are viewed as adjuncts rather than core components of treatment. Consequently, referrals to physical therapy or specialized rehabilitation programs are inconsistent, and when made, patients may encounter long wait times, discordance between rheumatologist and rehabilitation specialist expectation, or geographical barriers that limit access to qualified providers. Additionally, the cost of ongoing rehabilitation may not be fully covered by insurance, deterring patients from adhering to prescribed exercise programs. Another significant barrier is the lack of standardized guidelines within healthcare systems for incorporating exercise as a regular, structured component of rheumatologic care. There is long term data that supervised care is more effective [36].

Addressing these barriers requires a multifaceted approach. First, personalized exercise programs should be developed to meet the individual needs of patients, taking into account disease severity, physical limitations, and comorbidities. Personalized plans increase adherence by ensuring that exercises are both achievable and tailored to the patient's functional level [37]. For example, patients with severe joint damage or pain may benefit from aquatic therapy, which reduces joint stress, while those with lower disease activity could engage in weight-bearing exercises to improve muscle strength and joint stability.

Moreover, interdisciplinary care models, involving rheumatologists, physiatrists, physical therapists, occupational therapists, and mental health professionals, are critical in providing comprehensive care. These teams can collaborate to address both the physical and psychological barriers to exercise. Cognitive-behavioral therapy has been shown to improve patient attitudes toward exercise and increase adherence by helping patients manage the fear of exacerbating symptoms and chronic pain. Mental health support is also essential, as depression and anxiety are prevalent in rheumatic disease patients, often exacerbating physical inactivity [38, 39].

Healthcare systems must also invest in improving access to rehabilitation services. Tele-rehabilitation, which uses digital platforms to deliver physical therapy remotely, has emerged as a viable solution to overcome geographical and logistical barriers. Studies have demonstrated that tele-rehabilitation can lead to comparable outcomes to in-person therapy, offering patients a convenient and cost-effective alternative to traditional rehabilitation [40]. Additionally, integrating wearable technologies and mobile applications that provide real-time feedback on patient activity can foster greater engagement and accountability, leading to sustained physical activity and improved outcomes [41].

Patient education and empowerment remain crucial in overcoming these barriers. Healthcare providers must emphasize the long-term benefits of exercise in reducing pain, improving joint function, and preventing further disability. Educational initiatives should also focus on teaching patients about energy conservation techniques, joint protection strategies, and gradual exercise progression to build confidence and encourage self-management of their disease. Effective education can also clarify misconceptions, such as the belief that exercise will exacerbate joint damage, replacing these with evidence-based information on the protective benefits of regular physical activity [42, 43].

Finally, policy-level changes are needed to prioritize exercise and rehabilitation as essential components of rheumatologic care. Insurance coverage for rehabilitation services should be expanded, and guidelines for exercise prescriptions should be standardized across healthcare systems. Furthermore, healthcare providers need to be trained in the importance of early referral to rehabilitation programs, ensuring that patients receive timely and appropriate interventions before irreversible joint damage occurs.

FUTURE DIRECTIONS AND EMERGING THERAPIES

The field of exercise and rehabilitation for rheumatic diseases is evolving rapidly with the advent of innovative technologies, such as virtual rehabilitation and telemedicine. These emerging technologies hold promise in revolutionizing the way care is delivered, particularly in overcoming logistical and geographical barriers that traditionally limit access to rehabilitation services.

Virtual rehabilitation platforms leverage motion-sensing technologies and interactive software to deliver tailored exercise programs, allowing patients to perform exercises in their own homes while receiving real-time feedback from healthcare providers. This approach offers an effective alternative for individuals who face difficulties attending in-person therapy sessions due to mobility issues or long distances from rehabilitation centers. Studies have demonstrated that virtual rehabilitation can lead to comparable outcomes to traditional in-clinic therapies in terms of improving physical function and pain management [44]. Telemedicine platforms enable healthcare providers to remotely monitor patients, assess their progress, and adjust their rehabilitation programs as needed. The COVID-19 pandemic accelerated the adoption of telemedicine in rheumatology, demonstrating its potential to provide ongoing care without the need for frequent in-person visits. Research has indicated that telemedicine can effectively deliver rehabilitation programs for patients with rheumatic diseases, improving their physical function and reducing disease activity. Importantly, telemedicine allows for a more personalized and adaptive approach to rehabilitation, as clinicians can modify exercise prescriptions based on real-time feedback and patient-reported outcomes [45].

Wearables, such as activity trackers, accelerometers, and smart clothing, provide continuous monitoring of a patient's physical activity levels,

joint mobility, and exercise adherence. These devices can collect data on daily movements and exercise performance, offering insights into the patient's progress and enabling healthcare providers to make data-driven decisions about their rehabilitation plans. For example, wearable devices equipped with sensors can detect joint movements and provide feedback on the quality of exercises, encouraging patients to engage in proper techniques and avoid harmful postures. Studies have demonstrated that patients using wearable technologies as part of their rehabilitation program exhibit higher levels of adherence and improved outcomes compared to those who do not utilize these devices [46].

The integration of gamification into rehabilitation is an intriguing development. Virtual reality (VR) platforms and video games are being incorporated into rehabilitation programs to increase patient engagement and motivation. These gamified platforms offer interactive and immersive environments, in which patients can perform therapeutic exercises while being rewarded for their progress [47].

One promising, yet underutilized and easily available area within rehabilitation is weight-bearing exercise. These exercises have shown to improve muscle strength, hypertrophy and bone density while providing joint stabilization benefits essential for patients with rheumatic conditions. Despite their proven benefits in healthy populations, weight-bearing exercises remain less emphasized, potentially due to misconceptions about their safety but they have been proven to be safe and effective in patients with rheumatic disease [12, 48–51]. Although there is a lack of high quality clinical trial data about specific protocol efficacy in this patient population. New information about optimal protocols for muscle hypertrophy in healthy adults should be carefully tested [52, 53]. There is evidence that a moderate volume of 12-20 sets per muscle group per week divided into several training sessions leads to optimal results [54]. As evidence grows around these benefits, there is a need for healthcare providers to include and promote weight-bearing exercise as an essential part of rehabilitation.

As the evidence base supporting these emerging therapies expands, future research and clinical trials should focus on long-term efficacy and strategies to integrate these tools within standard rheumatologic care. Collectively, these innovations offer a pathway to highly personalized, accessible, and effective care that may redefine exercise and rehabilitation in rheumatology, ultimately enhancing patient outcomes, adherence, and quality of life.

CONCLUSION

Integrating exercise and rehabilitation into the management of rheumatic diseases is essential for enhancing patient outcomes, addressing both physical limitations and systemic inflammation. Evidence supports that aerobic, resistance, and flexibility exercises not only improve mobility, reduce pain, and strengthen muscle function but also influence molecular pathways to decrease inflammation and promote tissue repair. Despite these benefits, challenges such as limited patient adherence and healthcare access persist. Personalized exercise programs, interdisciplinary collaboration, and advancements in telemedicine can help overcome these barriers, ensuring exercise and rehabilitation become core components of rheumatologic care. Embracing these strategies will ultimately foster improved long-term outcomes and quality of life for patients with rheumatic diseases.

RECOMMENDATIONS

Based on current literature and available evidence, here are the author's recommendations for integrating exercise and rehabilitation into rheumatologic care:

1. **Individualize Exercise Plans:** Design individualized programs incorporating aerobic, resistance, and flexibility exercises to patient-specific disease activity, limitations, and personal goals.

2. **Promote Multidisciplinary Collaboration:** Foster teamwork among rheumatologists, physiatrists, physiotherapists, kinesiotherapists, occupational therapists, and mental health professionals, ensuring comprehensive support and alignment of therapeutic goals.

3. **Empower Patients Through Education:** Equip patients with knowledge on the benefits and safety of exercise in managing rheumatic conditions to foster adherence and reduce anxiety related to symptom exacerbation.

4. **Address Psychological Barriers:** Incorporate cognitive and behavioral support to address fears, depression, and fatigue, which can hinder long-term engagement in exercise.

5. **Utilization of Telehealth and Digital Tools:** Leverage telemedicine, wearable technology, and mobile applications to provide continuous monitoring, feedback, and remote support, especially for patients with geographic or mobility barriers.

These recommendations aim to make exercise and rehabilitation accessible and integral parts of rheumatologic treatment, ultimately enhancing patient outcomes and quality of life.

Библиография//References:

- Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M et al. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomed.* 2019;89: 541–557. doi:10.23750/abm.v89i4.7298
- Taylor PC, Woods M, Rycroft C et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatol (Oxford).* 2021;60: 4972–4981. doi:10.1093/rheumatology/keab464
- Luttosch F, Baerwald C. Rehabilitation in rheumatology. *Internist (Berl).* 2010;51: 1239–1245. doi:10.1007/s00108-010-2626-1
- Fedorchenko Y, Mahmudov K, Abenov Z et al. Rehabilitation of patients with inflammatory rheumatic diseases and comorbidities: unmet needs. *Rheumatol Int.* 2024;44: 583–591. doi:10.1007/s00296-023-05529-6
- Gasparyan AY, Aivazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol Int.* 2011;31: 1409–1417. doi:10.1007/s00296-011-1999-3
- Calabrese L, Neiman DC. Exercise, infection and rheumatic diseases: what do we know? *RMD Open.* 2021;7: e001644. doi:10.1136/rmdopen-2021-001644
- Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatol Int.* 2019;39: 1145–1157. doi:10.1007/s00296-019-04290-z
- Swift DL, Johannsen NM, Earnest CP et al. Effect of exercise training modality on C-reactive protein in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44: 1028–1034. doi:10.1249/MSS.0b013e31824526cc
- García-Correa HR, Sánchez-Montoya LJ, Daza-Arana JE, Ordoñez-Mora LT. Aerobic physical exercise for pain intensity, aerobic capacity, and quality of life in patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *J Phys Act Health.* 2021;18: 1126–1142. doi:10.1123/jpah.2020-0806
- Ye H, Weng H, Xu Y et al. Effectiveness and safety of aerobic exercise for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2022;14: 17. doi:10.1186/s13102-022-00408-2
- Sieczkowska SM, Coimbra DR, Vilarino GT, Andrade A. Effects of resistance training on the health-related quality of life of patients with rheumatic diseases: Systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50: 342–353. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.09.006
- Wen Z, Chai Y. Effectiveness of resistance exercises in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100: e25019. doi:10.1097/MD.00000000000025019
- Hong AR, Kim SW. Effects of resistance exercise on bone health. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33: 435–444. doi:10.3803/EnM.2018.33.4.435
- Benedetti MG, Furlini G, Zati A et al. The effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018: 4840531. doi:10.1155/2018/4840531
- Kocyigit BF, Sagtaganov Z, Yessirkepov M. The effectiveness of yoga as a form of exercise in the management of rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2023;43: 795–801. doi:10.1007/s00296-023-05291-9
- Lee JH, Jun H-S. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Front Physiol.* 2019;10: 42. doi:10.3389/fphys.2019.00042
- Gomasasca M, Banfi G, Lombardi G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Adv Clin Chem.* 2020;94: 155–218. doi:10.1016/bs.acc.2019.07.010
- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocr Rev.* 2020;41: 594–609. doi:10.1210/endrev/bnaa016
- Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813: 878–888. doi:10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999;515 (Pt 1): 287–291. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.287ad.x
- Machado SA, Pasquarelli-do-Nascimento G, da Silva DS, et al. Browning of the white adipose tissue regulation: new insights into nutritional and metabolic relevance in health and diseases. *Nutr Metab (Lond).* 2022;19: 61. doi:10.1186/s12986-022-00694-0
- Angelov AK, Markov M, Ivanova M, Georgiev T. The genesis of cardiovascular risk in inflammatory arthritis: insights into glycocalyx shedding, endothelial dysfunction, and atherosclerosis initiation. *Clin Rheumatol.* 2023;42: 2541–2555. doi:10.1007/s10067-023-06738-x
- Georgiev T, Dimitrov S, Kabakchieva P. Aging gracefully in osteoarthritis: Impact of comorbidities. *Anti-Aging Eastern Europe.* 2024;3: 124–134. doi:10.56543/aaeeu.2024.3.3.03
- Yu Y, Ma M, Li C et al. Irisin mitigates rheumatoid arthritis by suppressing mitochondrial fission via inhibiting YAP-Drp1 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2024;127: 111443. doi:10.1016/j.intimp.2023.111443
- Gamez-Nava JI, Ramirez-Villafañá M, Cons-Molina F et al. Serum irisin concentrations and osteoporotic vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2022;101: e28799. doi:10.1097/MD.00000000000028799
- Wang N, Tian B. Brain-derived neurotrophic factor in autoimmune inflammatory diseases (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22: 1292. doi:10.3892/etm.2021.10727
- Rentería I, García-Suárez PC, Fry AC et al. The molecular effects of BDNF synthesis on skeletal muscle: Amini-review. *Front Physiol.* 2022;13: 934714. doi:10.3389/fphys.2022.934714
- Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45: 1563–1569. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.077
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98: 1154–1162. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004
- Li Z, Wang X-Q. Clinical effect and biological mechanism of exercise for rheumatoid arthritis: A mini review. *Front Immunol.* 2022;13: 1089621. doi:10.3389/fimmu.2022.1089621
- Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4: 597–604. doi:10.1038/ncprheum0929
- Canning J, Williams R, de Souza S. Patient experiences of physical activity and exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Adv Pract.* 2023;7: rkac098. doi:10.1093/rap/rkac098
- Löf H, Johansson U-B. "A body in transformation"-An empirical phenomenological study about fear-avoidance beliefs towards physical activity among persons experiencing moderate-to-severe rheumatic pain. *J Clin Nurs.* 2019;28: 321–329. doi:10.1111/jocn.14606

34. Overman CL, Kool MB, Da Silva JAP, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35: 409–415. doi:10.1007/s10067-015-3035-6
35. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. *World J Orthop*. 2015;6: 762–769. doi:10.5312/wjo.v6.i10.762
36. Van Wissen MAT, Van den Ende CHM, Gademan MGJ et al. One-year effectiveness of long-term exercise therapy in people with axial spondyloarthritis and severe functional limitations. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; keae323. doi:10.1093/rheumatology/keae323
37. Feddersen H, Søndergaard J, Andersen L et al. Barriers and facilitators for coherent rehabilitation among people with inflammatory arthritis – a qualitative interview study. *BMC Health Serv Res*. 2022;22: 1347. doi:10.1186/s12913-022-08773-x
38. Shen B, Li Y, Du X et al. Effects of cognitive behavioral therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2020;25: 1179–1191. doi:10.1080/13548506.2020.1736312
39. Swärdh E, Opava CH, Nygård L, Lindquist I. Understanding exercise promotion in rheumatic diseases: A qualitative study among physical therapists. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2021;37: 963–972. doi:10.1080/09593985.2019.1672226
40. Pani D, Piga M, Barabino G et al. Home tele-rehabilitation for rheumatic patients: impact and satisfaction of care analysis. *J Telemed Telecare*. 2017;23: 292–300. doi:10.1177/1357633X16632950
41. Ocaglı H, Agarinis R, Azzolina D et al. Physical activity assessment with wearable devices in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62: 1031–1046. doi:10.1093/rheumatology/keac476
42. Law R-J, Breslin A, Oliver EJ et al. Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49: 2444–2451. doi:10.1093/rheumatology/keq299
43. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH et al. Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63: 1399–1405. doi:10.1136/ard.2003.015826
44. Bilika P, Karamatsou N, Stavrakakis G et al. Virtual reality-based exercise therapy for patients with chronic musculoskeletal pain: A scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2023;11. doi:10.3390/healthcare11172412
45. Barnett R, Shakaib N, Ingram TA et al. Rehabilitation interventions delivered via telehealth to support self-management of rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review protocol. *PLoS One*. 2024;19: e0301668. doi:10.1371/journal.pone.0301668
46. Davergne T, Rakotozafiarison A, Servy H, Gossec L. Wearable activity trackers in the management of rheumatic diseases: Where are we in 2020? *Sensors (Basel)*. 2020;20: 4797. doi:10.3390/s20174797
47. Alfieri FM, da Silva Dias C et al. Gamification in musculoskeletal rehabilitation. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2022;15: 629–636. doi:10.1007/s12178-022-09797-w
48. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ et al. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum*. 1996;39: 415–426. doi:10.1002/art.1780390309
49. England BR, Smith BJ, Baker NA et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for exercise, rehabilitation, diet, and additional integrative interventions for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75: 1603–1615. doi:10.1002/acr.25117
50. Abrahão MI, Gomiero AB, Peccin MS et al. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2016;45: 197–201. doi:10.3109/03009742.2015.1094126
51. Blaess J, Geneton S, Goepfert T et al. Recommendations for physical activity and exercise in persons living with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consensus by an international task force. *RMD Open*. 2024;10. doi:10.1136/rmdopen-2024-004171
52. Bernárdez-Vázquez R, Raya-González J, Castillo D, Beato M. Resistance training variables for optimization of muscle hypertrophy: An umbrella review. *Front Sports Act Living*. 2022;4: 949021. doi:10.3389/fspor.2022.949021
53. Krzysztofik M, Wilk M, Wojdała G, Gołaś A. Maximizing muscle hypertrophy: A systematic review of advanced resistance training techniques and methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16: 4897. doi:10.3390/ijerph16244897
54. Baz-Valle E, Balsalobre-Fernández C, Alix-Fages C, Santos-Concejero J. A systematic review of the effects of different resistance training volumes on muscle hypertrophy. *J Hum Kinet*. 2022;81: 199–210. doi:10.2478/hukin-2022-0017

Постъпил за печат: 11.11.2024 г.

Submitted: 11.11.2024

✉ Адрес за кореспонденция:

А. Ангелов
тел.: +359899840591
e-mail: alexkangelov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-9478>

✉ Correspondence address:

A. Angelov
tel.: +359899840591
e-mail: alexkangelov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3062-9478>

СТРАТЕГИЯТА „ЛЕКУВАЙ ДО ПОСТИГАНЕ НА ЦЕЛТА“ ПРИ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС: НОВИ ДЕФИНИЦИИ ЗА РЕМИСИЯ И НИСКА БОЛЕСТНА АКТИВНОСТ

Д. Пенчева^{1,3}, Д. Бакалов², Вл. Бояджиева^{1,2}, М. Иванова^{1,2}, Н. Стоилов^{1,2}

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София

²Катедра по ревматология, Медицински университет – София

³Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет – София

Резюме. Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично аутоимунно заболяване с редуващи се периоди на активност и ремисия, при което точната оценка на болестната активност е от решаващо значение за оптималното лечение. За тази цел са разработени различни инструменти и индекси, които позволяват обективна оценка и ефективно проследяване на пациентите. През последните години SLE Disease Activity Score (SLE-DAS), валидиран през 2019 г., се утвърди като надежден и прецизен метод. Той обединява 17 клинични и лабораторни параметъра, осигурявайки по-точна оценка на болестната активност. Освен това SLE-DAS дефинира ясни критерии за ремисия и ниска болестна активност, което подкрепя подхода „лекувай до постигане на целта“ (treat-to-target). Независимо от значимостта на SLE-DAS, в клиничната практика продължават да се използват и други скали, като Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) и неговите модифицирани версии, Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire), както и British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index. Най-често използван в ежедневната ревматологична практика остава SLEDAI-2K. Въпреки разнообразието от инструменти, SLE-DAS се отличава със своята прецизност, практичност и широка приложимост както в рутинната клинична практика, така и в клинични проучвания.

Ключови думи: системен лупус еритематозус, болестна активност; treat-to-target

ВЪВЕДЕНИЕ

Системният лупус еритематозус (СЛЕ) е хронично аутоимунно заболяване, характеризиращо се с редуване на епизоди на активност и ремисия. Въпреки значителния напредък в разбирането на патофизиологията на СЛЕ и разработването на нови терапевтични подходи, пациентите със СЛЕ остават изложени на риск от прогресивно увреждане на органи, влошено качество на живот, свързано със здравето (HRQoL), и значително повишена смъртност [1, 2]. Сложната имунопатогенеза и хетерогенността на клиничните прояви затрудняват оценката и проследяването на пациентите със СЛЕ. Това налага използването на композитни индекси за обективно измерване на болестната активност. Точната оценка на активността на заболяването е ключова за оптималното лечение и за дългосрочното проследяване на пациентите със СЛЕ. През годините са разработени множество инструменти за оценка на болестната активност, които се фокусират основно върху клиничните прояви и лабораторните параметри, като някои

включват и самооценка от страна на пациентите. В клиничната практика се използват инструменти като Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) и неговите модифицирани версии, Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire), както и British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index [3, 4]. Най-често използваните инструменти остават BILAG и SLEDAI-2K [5]. Въпреки своята полезност, тези методи показват ограничения по отношение на чувствителността и приложимостта в различни клинични аспекти [6]. През последните години SLE Disease Activity Score (SLE-DAS) се утвърди като надежден и адаптивен инструмент. Разработен и валидиран през 2019 г., SLE-DAS обединява 17 клинични и лабораторни параметъра, предоставяйки по-детайлна и точна оценка на болестната активност [7]. Една от ключовите характеристики на SLE-DAS е въвеждането на нови дефиниции за ниска болестна активност и ремисия, които предоставят ясни и стандартизирани критерии за целите на лечението [8]. Съвременният подход „лекувай до постигане на целта“ (treat-to-target),

който фокусира лечението върху постигането на конкретни и измерими цели като ремисия или ниска болестна активност, е основополагащ за ефективното поведение при заболяването [9, 10]. Оценката на болестната активност при пациентите със СЛЕ също е включена в настоящите препоръки на Европейския алианс на асоциациите по ревматология (EULAR), които препоръчват оценка на болестната активност при всяко посещение на пациента [11]. По същия начин Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) препоръчва пет основни домейна, които трябва да бъдат оценявани в клиничните изследвания при СЛЕ, включително болестната активност [12]. В този контекст SLE-DAS предлага надежден инструмент за проследяване на терапевтичните цели, като неговите дефиниции за ниска болестна активност и ремисия осигуряват добре валидирани и широко приложими критерии за оценка на успеха на лечението.

В обзора се разглеждат съществуващите инструменти за оценка на болестната активност при СЛЕ, като се акцентира върху практическата приложимост на SLE-DAS за проследяване на болестната активност и резултатите от лечението, като се представя стратегията „лекувай до постигане на целта“ като подход за оптимално проследяване на заболяването.

Проведен бе литературен обзор на публикуваните през последните години методики за оценка на болестната активност при пациенти със системен лупус еритематозус. Беше направено проучване в базите данни PubMed и Google Scholar с използвани ключови думи: „treat-to-target“, PGA, SLEDAI, SLEDAI-2K, SLEDAI-2KG, SLE-DAS, BILAG, SLAM, SLAQ, Definitions Of Remission In SLE, Lupus Low Disease Activity State. Общо бяха намерени няколко хиляди публикации, свързани с различните методи за оценка на активността при СЛЕ. Например SLEDAI и неговите модификации (SLEDAI-2K, SLEDAI-2KG) са цитирани в над 4000 статии. След прилагане на критерии за пълнотекстова наличност и английски език, около 10–15% от статиите бяха елиминирани поради липса на пълни текстове, а допълнителни 5–10% бяха отстранени поради езикова бариера. След прилагането на тези ограничения, бяха идентифицирани и анализирани между 1500 и 2000 релевантни публикации. Намерените литературни източници бяха систематизирани и са обсъдени последователно в настоящия обзор.

МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА БОЛЕСТНА АКТИВНОСТ

Глобална оценка на лекаря (**Physician Global Assessment, PGA**) е основен елемент в проследяването на болестната активност. PGA представлява 100-милиметрова визуална аналогова скала (VAS), предложена от Liang и съавтори през 1989 г., с цел количествена оценка на цялостната болестна активност в диапазона от 0 до 3 [13]. Този инструмент е чувствителен към промени в състоянието на пациентите, но изисква значителен клиничен опит за надеждно и последователно приложение. Един от основните недостатъци на PGA е високата вариабилност при оценяването. Систематичен анализ на научната литература, публикуван наскоро, показва, че дефиницията и приложението на PGA са хетерогенни, което подчертава необходимостта от допълнителна стандартизация [14]. Независимо от тези ограничения, PGA остава широко използван инструмент и ключова част от водещите индекси за оценка на терапевтичния отговор при системен лупус еритематозус. PGA е включен в основните индекси, използвани като първична крайна цел в клинични проучвания, като например SLE Responder Index (SRI) и BILAG-базиран респондер индекс. Освен това PGA играе важна роля при дефинирането на ключови състояния като ниска болестна активност (LLDAS) и ремисия (DORIS), които са основни критерии за проследяване на дългосрочния контрол на заболяването [15].

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) е създаден през 1985 г. в Торонто, Канада, от екип, включващ ревматолози, нефролози и експерти по методология, с богат опит в сферата на системния лупус еритематозус (СЛЕ). Този индекс включва 24 клинични и лабораторни признака и се е утвърдил като най-широко използвания инструмент за оценка на болестната активност както в ежедневната клинична практика, така и в клиничните проучвания [16]. Първоначалната версия на SLEDAI е разработена за оценка на състоянието на пациента в рамките на 10-дневен период. Надеждността на индекса е потвърдена в различни клинични сценарии, включително рутинната практика и множество изследвания. Данните показват, че SLEDAI има прогностична стойност по отношение на смъртността и натрупването на увреда при пациенти със СЛЕ [17, 18]. Поради тези качества SLEDAI продължава да бъде основен инструмент за обективна оценка на болестната активност и прогресията на

заболяването, подпомагайки вземането на информирани клинични решения.

Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Trial (SELENA)-SLEDAI е модифицирана версия на оригиналния SLEDAI, с допълнения, които разширяват обхвата на оценката на заболяването. Основната разлика е в дефиницията на зрителните нарушения, която при SELENA-SLEDAI включва и състояния като склерит и еписклерит. Освен това този индекс интегрира дефиниция за обостряне на заболяването, базирана на SLEDAI, като взема предвид и промени в терапията, както и глобалната оценка на лекаря [19].

SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) е усъвършенствана версия за прецизна оценка на болестната активност. SLEDAI-2K е създаден с цел да се преодолеят някои ограничения на оригиналния SLEDAI при лонгитудинално проследяване на пациенти. Първоначалните дефиниции в SLEDAI предвиждат отчитане на болестна активност само при новопоявили се или влошени признаци. Това обаче създава риск от пропускане на персистиращи симптоми, например когато протеинурията остава висока, но не се увеличава допълнително между визитите. През 2002 г. Gladman et al. модифицират индекса, така че всяко наличие на активен признак да бъде точкувано, независимо дали е новопоявило се или персистиращо. Тази промяна позволява по-прецизно отчитане на текущата болестна активност по признаци като обрив, алопеция, лигавични прояви и протеинурия. Валидността на SLEDAI-2K е потвърдена чрез сравнение с оригиналния SLEDAI, като коефициентът на корелация между двата индекса е изключително висок – 0.97. Основната разлика между тях се състои в точкуването както на новопоявили се, така и на повтарящи се симптоми в SLEDAI-2K, което прави този индекс по-надежден за дългосрочно проследяване на пациенти със системен лупус еритематозус [20].

SLEDAI-2K 30-дневна версия е адаптация за по-дълги интервали на проследяване. Оригиналният SLEDAI и неговата модификация от 2000 г. (SLEDAI-2K) оценяват признаците на болестна активност, които са налични към момента на прегледа или през предходните 10 дни. Въпреки това в клиничната практика и изследвания обикновено се проследяват прояви от по-дълъг времеви интервал – до 30 дни [21]. Това довежда до създаването на SLEDAI-2K 30-дневна версия, която е по-подходяща за използване в контекста на клинични проучвания и за дългосрочно проследяване. Проучванията показват сходство в

резултатите между 10-дневната и 30-дневната версия на SLEDAI-2K, което потвърждава надеждността на новата адаптация [22]. Болестните прояви при системен лупус еритематозус обикновено персistirат повече от месец, което прави 30-дневната версия по-практична за клинично приложение. Въпреки това SLEDAI-2K демонстрира ограничена чувствителност към промени в болестната активност – между 14.9% и 47.4% за подобрене и 26.2% и 59.1% за влошаване [6].

SLEDAI-2K Glucocorticoid Index (SLEDAI-2KG) – интеграция на кортикостероидната доза. Друга модификация на SLEDAI-2K е SLEDAI-2K Glucocorticoid Index (SLEDAI-2KG), която включва дневната доза на кортикостероидите в цялостната оценка на болестната активност. Тази версия отразява по-точно въздействието на терапията върху състоянието на пациентите [23]. Това допълнение прави SLEDAI-2KG полезен инструмент за оценка както на активността на заболяването, така и на терапевтичния товар от лечението с кортикостероиди.

Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) е разработен през 1989 г. в Бостън, използвайки болестните прояви, описани от American Rheumatology Association Council on SLE. Този инструмент включва общо 30 показателя – 23 клинични и 7 лабораторни, които са обединени в 11 категории, обхващащи различни органи и системи. SLAM оценява глобалната болестна активност през предходния месец, като максималният възможен резултат е 86 точки. SLAM-Revised (SLAM-R) е адаптация с фокус върху клиничните прояви. Модифицираната версия SLAM-Revised (SLAM-R) е разработена с цел да се улесни приложението на оригиналния индекс, като са включени само 23 клинични прояви и са предоставени резултати в диапазона от 0 до 81 точки. При SLAM-R са изключени имунологичните показатели, което прави инструмента по-лесен за употреба в рутинната практика. За сметка на това, той включва редица субективни симптоми като умора, задух и болка в гърдите, които не винаги са резултат от активност на системния лупус еритематозус [24]. Тази адаптация осигурява баланс между детайлността на оценката и практическата приложимост, но изисква внимание при интерпретацията на субективните оплаквания, които могат да бъдат повлияни от други съпътстващи фактори.

Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) е инструмент за оценка на болестната активност, базиран на SLAM, създаден през 2003 г. Основната му характеристика е, че изключва лабораторните показатели, като се фокусира върху симптомите,

докладвани от самите пациенти. SLAQ съдържа 24 елемента, отразяващи симптоми, свързани с 9 различни органа и системи [25]. Пациентите оценяват симптомите си, възникнали през последните 3 месеца, по тежест – от леки до умерени и тежки. Това позволява на инструмента да предостави субективна, но значима оценка на болестната активност от гледна точка на пациента. Проучванията показват, че между резултатите от SLAQ и SLAM съществува умерено висока корелация, което потвърждава съответствието между двата инструмента. Освен това допълнителни изследвания демонстрират добра надеждност, валидност и чувствителност на SLAQ, което го прави полезен инструмент в клиничната практика и научните изследвания [26]. SLAQ предлага ценна перспектива върху болестната активност, като включва и оценката на пациентите за тяхното състояние, което допълва обективните клинични данни.

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index е разработен през 1988 г. от екип британски и ирландски ревматолози като инструмент за цялостна оценка на болестната активност при СЛЕ [27]. Ревизираният BILAG-2004 представлява усъвършенстван инструмент, който включва 97 елемента, обединени в 9 домейна, обхващащи различни органи и системи: конституционални, кожно-лигавични, невропсихиатрични, мускулно-скелетни, кардиореспираторни, стомашно-чревни, очни, бъбречни и хематологични прояви. Всеки от тези елементи се оценява въз основа на наблюдения през предходните 4 седмици, като се използва скала: 0 – липса на активност; 1 – подобрение; 2 – непроменено състояние; 3 – влошаване; 4 – нововъзникнала активност. На базата на резултатите, активността се класифицира в пет категории: А – тежка болестна активност, изискваща високи дози орални кортикостероиди (преднизолон > 20 mg/ден) или системни имуномодулатори; В – умерена активност; С – лека активност; D – латентна болест в преди това засегнати органи или системи; Е – липса на болестно засягане. В сравнение с оригиналния индекс, съдържащ 86 елемента, BILAG-2004 добавя стомашно-чревни и очни прояви, както и категория Е [28]. Въпреки високата си надеждност и детайлност, BILAG-2004 рядко се използва в рутинната клинична практика поради сложността на оценката. Вместо това той е популярен в клиничните проучвания като част от индексите за оценка на отговор Systemic Lupus Responder Index (SRI) и BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA). За да се улесни неговото приложение, наскоро бе създаден опростеният вариант Easy-BILAG, раз-

работен от Carter et al. [29]. **Easy-BILAG** показва висока точност при определянето на болестната активност, като същевременно предлага по-бърз и лесен начин за оценка. Благодарение на тези предимства, се препоръчва използването му вместо BILAG-2004 винаги, когато инструментът е необходим в клиничната практика.

SLE Disease Activity Score (SLE-DAS) е сравнително нов инструмент за оценка на болестната активност при СЛЕ, разработен и валидиран от Jesus et al. през 2019 г. В проучването са включени 520 пациенти от специализирани лупус центрове в Португалия и Италия [7].

Характеристики на SLE-DAS. SLE-DAS използва 17 клинични и лабораторни параметъра, като артрит, протеинурия, левкопения и тромбоцитопения се оценяват с точкова скала. Останалите параметри се оценяват дихотомно – наличие или отсъствие. Достъпът до инструмента е улеснен чрез наличието на онлайн SLE-DAS калкулатор: <https://SLEDAS.eu> (фигура 1). В сравнение със SLEDAI-2K, SLE-DAS предоставя: по-ниски точки за локалните кожно-лигавични прояви в сравнение с генерализираните кожни обриви, по-малка тежест за кожно-лигавичните прояви спрямо системния васкулит, включване на кардиопулмонални прояви и хемолитична анемия, което прави инструмента по-всеобхватен.

Валидност и предимства на SLE-DAS. При валидирането SLE-DAS показва по-висока чувствителност и специфичност за откриване на клинично значими промени в активността на заболяването и по-точно прогнозира риска от увреда в сравнение със SLEDAI-2K [6, 7]. Скорешни проучвания потвърждават надеждността на инструмента. В кохорта от 117 пациенти SLE-DAS демонстрира сходство със SLEDAI-2K при определяне на ниска болестна активност чрез Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) [30]. Две проучвания установяват сходство между двата инструмента при оценка на качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL) [31, 32]. SLE-DAS показва висока надеждност като предиктор на обостряния на СЛЕ през втория и третия триместър на бременността [33]. SLE-DAS също така демонстрира силна корелация със SLEDAI-2K ($r = 0.720$, $95\%CI = 0.5727$ to 0.8231 , $R^2 = 0.5193$, $p < 0.001$) в популация от 61 българския пациенти със СЛЕ [34] (фигура 2). В заключение, SLE-DAS е съвременен, надежден и всеобхватен инструмент за оценка на активността при СЛЕ, който предлага предимства както в клиничната практика, така и в научните изследвания.

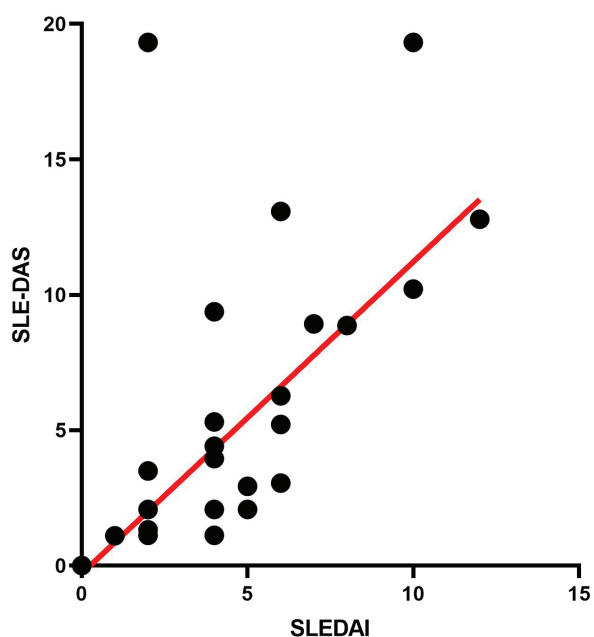
SLE-DAS
SLE Disease Activity Score Calculator

1. Neuropsychiatric involvement
2. Systemic vasculitis
3. Mucocutaneous vasculitis
4. Cardiac/Pulmonary involvement
5. Serositis
6. Proteinuria
7. Arthritis
8. Myositis
9. Localized skin rash
10. Generalized skin rash
11. Alopecia
12. Mucosal ulcers
13. Hemolytic anemia
14. Thrombocytopenia
15. Leukopenia
16. Hypocomplementemia
17. Increased anti-dsDNA

Ratio mg/g or mg/24 h: >500
28 swollen joint count: 1 to 28
Platelet count(G/L): <100
Leukocyte count(G/L): <3

Calculate

Logos: REUMATOLOGIA CHUC/RIUC, CHUC, EST, Faculdade de Medicina de São Paulo, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR

Фиг. 1. Онлайн SLE-DAS калкулатор <https://SLEDAS.eu>Фиг. 2. Корелация между SLEDAI-2K и SLE-DAS
(Pencheva D, Monov S)

Стратегията „лекувай до постигане на целта“ („**treat-to-target**“), прилагана в редица хронични заболявания, е насочена към постигането на ясно дефинирани и клинично значими цели на лечението, като ниска болестна активност и ремисия. Тази стратегия включва редовни корекции

в терапевтичния режим на пациента на определени интервали, с цел постигане на целевото състояние [9, 35]. При СЛЕ тези цели обикновено включват постигане на ниска болестна активност и дори ремисия [36, 37]. С напредъка в терапевтичните възможности като новоприетите

терапевтични опции концепцията „лекувай до постигане на целта“ (T2T) започва успешно да се внедрява в клиничната практика, което води до по-ефективно управление на заболяването [38].

Ремисията и ниската болестна активност са централни за стратегията „лекувай до постигане на целта“. Въпреки че тези две концепции са взаимно свързани, те изразяват различни нива на контрол върху болестната активност и предоставят различни цели на лечението. Дефинирането на тези състояния като крайни цели в клинични проучвания позволява оценка на ефективността на различни терапевтични стратегии. Важно е да се отбележи, че съществуват няколко различни дефиниции за ремисия и ниска болестна активност, които се използват при проследяване на активността на заболяването.

Definitions Of Remission In SLE (DORIS).

Първоначалните заключения на работната група, която разработва консенсуса за дефиниция на ремисия при СЛЕ, са публикувани през 2016 г. Критериите за постигане на ремисия се базират предимно на клинична оценка и включват:

- $\text{cSLEDAI} = 0$ (клинична оценка на активността на заболяването)
- $\text{PGA} < 0.5$ (оценка от лекаря за глобалната болестна активност, с мащаб от 0 до 3)
- Доза на кортикостероидите (преднизолон или еквивалент) $\leq 5 \text{ mg/ден}$
- Прием на антималярици и/или имunosу-пресори и биологични препарати.

На този етап дефиницията не включва перспектива на пациента и оценка на качеството на живот [36].

LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) е най-широко валидираният инструмент за оценка на състояние на ниска болестна активност при лупус и представлява по-постижима цел за лечение в сравнение с ремисията, дефинирана по DORIS [37]. Въпреки това съществуват ограничения при точното определяне на състоянието на болестната активност, включително и на състоянието на ниска болестна активност. LLDAS е базиран на SLEDAI-2K, който не включва тежки прояви на СЛЕ, като хемолитична анемия и кардиопулмонални, белодробни и стомашно-чревни прояви. За да компенсира тези пропуски, LLDAS дефиницията добавя към SLEDAI-2K и PGA, като включва и проявите на болестна активност, които не са обхванати от SLEDAI-2K, както и информация за текущото лечение и промени в терапията.

Критериите за постигане на LLDAS включват:

➤ $\text{SLEDAI-2K} \leq 4$, без активност в основни органи и системи (без бъбречни, ЦНС, сърдечно-съдови, белодробни прояви, васкулит, треска) и без хемолитична анемия или стомашно-чревни прояви

➤ Липса на нова активност на СЛЕ в сравнение с предходната оценка

➤ $\text{PGA} \leq 1$ (оценка от лекаря за глобалната активност)

➤ Доза на кортикостероидите $\leq 7.5 \text{ mg/ден}$

➤ Добре поносима стандартна имunosу-пресивна терапия и одобрени биологични препарати.

Постигането на LLDAS е свързано с по-малко увреждания, обостряния и подобро качество на живот, оценено чрез физическия и менталния обобщен скор на SF-36 [39, 40]. LLDAS е валидиран и се използва като крайна цел в множество проучвания. В post-hoc анализ на проучването MUSE при анифролумаб, достигането на LLDAS успешно отличава пациентите, които отговорят на лечението, от тези, които не отговарят [41]. Индекси като LLDAS и дефиницията за ремисия при СЛЕ играят важна роля в контекста на лечението на СЛЕ, като осигуряват ясни и измерими цели за оценка на ефективността на терапиите, което позволява обективна оценка на напредъка в лечението при т.нар. „treat-to-target“ T2T стратегия.

Ремисия, базирана на SLE-DAS. LLDAS и DORIS не са единствените дефиниции за ниска болестна активност и ремисия при СЛЕ. През 2021 г. работната група, разработила инструмента за оценка на болестната активност SLE-DAS, извежда и дефиниция за ремисия, базирана на SLE-DAS. Diogo Jesus и съавтори успешно валидират тази нова дефиниция за ремисия, която показва доказана еквивалентност с дефиницията за ремисия по DORIS [8]. За постигане на ремисия, базирана на SLE-DAS, необходимите условия са:

➤ $\text{SLE-DAS} = 0$ и

➤ Текуща доза преднизон (или еквивалент) $\leq 5 \text{ mg/дневно}$.

Тази дефиниция предлага по-ясна и точна оценка на състоянието на пациентите и е валидирана в клиничната практика, демонстрирайки своята практическа стойност и съвместимост с други утвърдени критерии.

Low Disease Activity (LDA), базирана на SLE-DAS. През 2022 г. Helena Assunção и съавтори разработват и валидират нова дефиниция за ниска болестна активност (LDA), базирана на SLE-DAS, като част от процеса на валидиране

показва добра дискриминационна способност за идентифициране на пациенти в състояние на ниска активност на заболяването [42]. За постигане на SLE-DAS-базирана ниска болестна активност (SLE-DAS-LDA), са необходими следните условия:

- SLE-DAS ≤ 2.48 и
- Текуща доза преднизон (или еквивалент) ≤ 7.5 mg/дневно.

Освен това в дефиницията на SLE-DAS за LDA са установени стойности, които определят различни категории на болестна активност, без те да се припокриват:

- Лека активност: $2.08 < \text{SLE-DAS} \leq 7.64$
- Умерена/тежка активност: $\text{SLE-DAS} > 7.64$.

Определението на SLE-DAS за ниска активност има някои съществени разлики в сравнение с други използвани системи. На първо място, то изисква само оценка на болестната активност и дозата на кортикостероидите, без да се налага използването на данни от предишна оценка или PGA. Второ, системата за оценка при SLE-DAS е усъвършенствана спрямо SLEDAI-2K, което прави дефиницията за ниска болестна активност по-точна и по-диференцирана (таблица 1). Така

SLE-DAS позволява ясна диференциация между пациенти в истинска ремисия и тези в състояние на ниска болестна активност [8].

Тези предимства правят SLE-DAS-базираната LDA не само полезен инструмент за рутинната клинична практика, но и ценен в контекста на клинични проучвания. В post-hoc анализ на фаза III клинично проучване с белимумаб е установено, че SLE-DAS-ремисия и SLE-DAS-LDA ефективно разграничават пациентите, получаващи активно лечение, от тези на плацебо, доказвайки потенциала на този инструмент за клинична употреба [43].

В **заклучение**, системният лупус еритематозус е комплексно аутоимунно заболяване, което изисква прецизни инструменти за оценка на болестната активност. Концепциите за ниска болестна активност и ремисия са основен компонент на стратегията „лекувай до постигане на целта“, а усъвършенствани методи като SLE-DAS осигуряват по-точна оценка и подкрепят постигането на тази цел, допринасяйки значително за подобряване на резултатите както в клиничната практика, така и в научните изследвания.

Таблица 1. Сравнение на LLDAS, SLE-DAS LDA, DORIS ремисия и SLE-DAS ремисия

Критерии	LLDAS	SLE-DAS LDA	DORIS ремисия	SLE-DAS ремисия
SLEDAI-2K	≤ 4	—	Клиничен cSLEDAI = 0	SLE-DAS = 0
Активност на основните органи и системи	Без активност в бъбреци, ЦНС, CCC, бял дроб, васкулит, треска и без хемолитична анемия и стомашно-чревни прояви	Без нови характеристики на болестна активност спрямо предходната оценка	Без активност на основни органи и системи	Без нови характеристики на болестна активност спрямо предходната оценка
SELENA-SLEDAI PGA	≤ 1 (скала 0-3)	—	PGA < 0.5 (0-3)	—
Текуща доза преднизон (или еквивалент)	≤ 7.5 mg/дневно	≤ 7.5 mg/дневно	≤ 5 mg/дневно	≤ 5 mg/дневно
Лечение с имunosупресивни лекарства	Добре поносими стандартни поддържащи дози на имunosупресивни лекарства и одобрени биологични агенти с изключение на медикаменти в процес на клинично изпитване	—	Прием на антималярици и/или имunosупресори и/или биологични препарати	Прием на антималярици и/или имunosупресори и/или биологични препарати

Забележка: LLDAS: Lupus Low Disease Activity State; LDA: Low Disease Activity; DORIS: Definition of Remission in SLE; SLE-DAS: SLE Disease Activity Score

“TREAT-TO-TARGET” IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: NOVEL DEFINITIONS OF REMISSION AND LOW DISEASE ACTIVITY

D. Pencheva^{1,3}, D. Bakalov², VI. Boyadzhieva^{1,2}, M. Ivanova^{1,2}, N. Stoilov^{1,2}

¹Clinic of Rheumatology, University Clinical Hospital “Sv. Ivan Rilski” – Sofia

²Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

³Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University – Sofia

Abstract. *Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with alternating periods of activity and remission, where an accurate assessment of disease activity remains crucial for optimal treatment. For this purpose, various instruments and composite measures have been developed to enable objective evaluation and effective patient monitoring. In recent years, the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS), validated in 2019, has emerged as a reliable and precise method. It combines 17 clinical and laboratory parameters, offering a more accurate assessment of disease activity. Furthermore, SLE-DAS defines clear criteria for remission and low disease activity, supporting the “treat-to-target” approach. Despite the significance of SLE-DAS, other scales such as the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and its modified versions, Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire), and the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index continue to be used in clinical practice. Of these, SLEDAI-2K remains the most frequently employed tool in daily rheumatological practice. Despite the variety of tools available, SLE-DAS stands out for its precision, practicality, and wide applicability, both in routine clinical practice and clinical trials, emphasizing its broad utility in managing SLE.*

Key words: *systemic lupus erythematosus, disease activity; treat-to-target*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by alternating episodes of activity and remission. Despite significant advancements in understanding the pathophysiology of SLE and the development of new therapeutic approaches, patients with SLE remain at risk for progressive organ damage, impaired health-related quality of life (HRQoL), and substantially increased mortality. The complex immunopathogenesis and heterogeneity of clinical manifestations make the assessment and monitoring of lupus patients challenging [1, 2]. This requires the implementation of composite measures to objectively assess disease activity. Accurate disease activity assessment is key for optimal treatment and long-term monitoring of patients with SLE. Over the years, numerous tools have been developed to assess disease activity, focusing primarily on clinical manifestations and laboratory parameters, with some including patient self-assessment. In clinical practice, tools such as the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and its modified versions, Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ), and the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index are used [3, 4]. The most commonly used tools remain BILAG and SLEDAI-2K (5). Despite their use-

fulness, these methods show limitations regarding sensitivity and applicability in different clinical contexts [6]. In recent years, the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS) has established itself as a reliable and adaptive tool. Developed and validated in 2019, SLE-DAS combines 17 clinical and laboratory parameters, providing a more detailed and accurate assessment of disease activity [7]. One of the key features of SLE-DAS is the introduction of new definitions for low disease activity and remission, providing clear and standardized criteria for treatment goals [8]. The modern “treat-to-target” approach, which focuses treatment on achieving specific and measurable goals such as remission or low disease activity, is fundamental for effective disease management [9, 10]. Disease activity assessment in patients with SLE is also included in current recommendations from the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), which advises disease activity assessment at each patient visit [11]. Similarly, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) recommends five key domains to be evaluated in clinical trials for SLE, including disease activity [12]. In this context, SLE-DAS offers a reliable tool for monitoring therapeutic goals, with its definitions of low disease activity and remission

providing well-validated and widely applicable criteria for evaluating treatment success.

The aim of this review is to explore the existing tools for assessing disease activity in SLE, with a focus on the practical applicability of SLE-DAS for monitoring disease activity and treatment outcomes, and to present the "treat-to-target" strategy as an approach for optimal disease monitoring.

A literature review was conducted on the methodologies published in recent years for assessing disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. A search was performed in the PubMed and Google Scholar databases using keywords: "treat-to-target", PGA, SLEDAI, SLEDAI-2K, SLEDAI-2KG, SLE-DAS, BILAG, SLAM, SLAQ, Definitions of Remission in SLE, Lupus Low Disease Activity State. Several thousand publications related to different methods of assessing activity in SLE were found. For example, "SLEDAI" and its modifications (SLEDAI-2K, SLEDAI-2KG) have been cited in over 4,000 articles. After applying full-text availability and English language criteria, about 10-15% of the articles were eliminated due to lack of full texts, and an additional 5-10% were removed due to language barriers. After these limitations were applied, between 1,500 and 2,000 relevant publications were identified and analyzed. The found literature sources were systematically organized and discussed in this review.

METHODS FOR ASSESSING DISEASE ACTIVITY

Physician Global Assessment (PGA) is a key element in monitoring disease activity. PGA is a 100-mm visual analog scale (VAS) proposed by Liang and colleagues in 1989 to quantitatively assess overall disease activity on a range from 0 to 3 [13]. This tool is sensitive to changes in patients' conditions but requires significant clinical experience for reliable and consistent application. One of the main drawbacks of PGA is the high variability in assessments. A recent systematic review of the scientific literature shows that the definition and application of PGA are heterogeneous, highlighting the need for further standardization [14]. Despite these limitations, PGA remains a widely used tool and a key component of the leading indices for assessing therapeutic response in systemic lupus erythematosus. PGA is included in the primary indices used as a primary endpoint in clinical trials, such as the SLE Responder Index (SRI) and the BILAG-based responder

index. Additionally, PGA plays an important role in defining key conditions such as low disease activity (LLDAS) and remission (DORIS), which are critical criteria for monitoring long-term disease control [15].

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) was created in 1985 in Toronto, Canada, by a team including rheumatologists, nephrologists, and methodology experts with extensive experience in systemic lupus erythematosus (SLE). This index includes 24 clinical and laboratory criteria and has become the most widely used tool for assessing disease activity both in daily clinical practice and in clinical trials [16]. The initial version of SLEDAI was developed to evaluate the patient's condition over a 10-day period. The reliability of the index has been confirmed in various clinical settings, including routine practice and multiple studies. Data show that SLEDAI has prognostic value regarding mortality and the accumulation of damage in patients with SLE [17,18]. Due to these qualities, SLEDAI remains an important tool for assessing disease activity and progression, assisting in making informed clinical decisions.

Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Trial (SELENA)-SLEDAI is a modified version of the original SLEDAI, with additions that expand the scope of disease assessment. The main difference is in the definition of visual disturbances, which in SELENA-SLEDAI also includes conditions such as scleritis and episcleritis. Additionally, this instrument integrates a definition for disease flare based on SLEDAI, taking into account changes in therapy as well as the Physician Global Assessment (PGA) [19].

SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K) is an enhanced version for precise assessment of disease activity. SLEDAI-2K was created to overcome some limitations of the original SLEDAI in longitudinal monitoring of patients. The initial definitions in SLEDAI only account for disease activity based on newly emerged or worsened signs. However, this creates a risk of missing persistent symptoms, such as when proteinuria remains high but does not increase further between visits. In 2002, Gladman et al. modified the index so that any presence of an active sign is scored, regardless of whether it is newly emerged or persistent. This change allows for a more accurate assessment of current disease activity based on signs such as rash, alopecia, mucosal manifestations, and proteinuria. The validity of SLEDAI-2K has been confirmed through comparison with the original SLEDAI, with a

very high correlation coefficient between the two instruments 0.97. The main difference between them is the scoring of both newly appeared and recurring symptoms in SLEDAI-2K, which makes this index more reliable for long-term monitoring of patients with systemic lupus erythematosus [20].

SLEDAI-2K 30-day version is an adaptation for longer follow-up intervals. The original SLEDAI and its 2000 modification (SLEDAI-2K) assess disease activity signs that are present at the time of the examination or during the previous 10 days. However, in clinical practice and research, manifestations over a longer time frame up to 30 days are typically monitored [21]. This led to the creation of the SLEDAI-2K 30-day version, which is more suitable for use in clinical trials and for long-term monitoring. Studies show similar results between the 10-day and 30-day versions of SLEDAI-2K, confirming the reliability of the new adaptation [22]. Disease manifestations in systemic lupus erythematosus typically persist for more than a month, making the 30-day version more practical for clinical use. However, SLEDAI-2K has shown limited sensitivity to changes in disease activity-between 14.9% and 47.4% for improvement and 26.2% and 59.1% for worsening [6].

SLEDAI-2K Glucocorticoid Index (SLEDAI-2KG) – Integration of Corticosteroid Dose: Another modification of SLEDAI-2K is the SLEDAI-2K Glucocorticoid Index (SLEDAI-2KG), which incorporates the daily corticosteroid dose into the overall assessment of disease activity. This version more accurately reflects the impact of therapy on the patients' condition [23]. This addition makes SLEDAI-2KG a useful tool for evaluating both disease activity and the therapeutic burden of corticosteroid treatment.

Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) was developed in 1989 in Boston using disease manifestations described by the American Rheumatology Association Council on SLE. This tool includes a total of 30 indicators – 23 clinical and 7 laboratory, grouped into 11 categories covering various organs and systems. SLAM assesses overall disease activity over the past month, with a maximum possible score of 86 points. **SLAM-Revised (SLAM-R)** is an adaptation focused on clinical manifestations. The modified version, SLAM-Revised (SLAM-R), was developed to simplify the application of the original index by including only 23 clinical manifestations and providing results in a range from 0 to 81 points. The immunological indicators are excluded in SLAM-R, making the tool easier to use in routine practice. However, it includes a number of subjective symptoms, such as fatigue, shortness of breath, and

chest pain, which are not always a result of systemic lupus erythematosus (SLE) activity [24]. This adaptation strikes a balance between the detail of the assessment and practical applicability but requires caution when interpreting subjective complaints, which may be influenced by other underlying factors.

Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) is a tool for assessing disease activity based on SLAM, developed in 2003. Its primary feature is that it excludes laboratory parameters, focusing instead on symptoms reported by patients themselves. SLAQ consists of 24 items reflecting symptoms associated with nine different organs and systems [25]. Patients evaluate their symptoms over the past three months in terms of severity, ranging from mild to moderate and severe. This enables the tool to provide a subjective yet meaningful assessment of disease activity from the patient's perspective. Studies have shown a moderately high correlation between SLAQ and SLAM scores, confirming the alignment between the two tools. Furthermore, additional research has demonstrated good reliability, validity, and sensitivity of SLAQ, making it a useful tool in clinical practice and scientific research [26]. SLAQ offers a valuable perspective on disease activity by incorporating patients' evaluations of their condition, complementing objective clinical data.

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Index was developed in 1988 by a team of British and Irish rheumatologists as a tool for the comprehensive assessment of disease activity in SLE [27]. The revised BILAG-2004 is an enhanced tool that includes 97 items grouped into 9 domains, covering various organs and systems: constitutional, mucocutaneous, neuropsychiatric, musculoskeletal, cardiopulmonary, gastrointestinal, ocular, renal, and hematological manifestations. Each of these items is evaluated based on observations from the previous 4 weeks using a scale: 0 – no activity; 1 – improvement; 2 – unchanged; 3 – worsening; 4 – new onset activity. Based on the results, disease activity is classified into five categories: A – severe disease activity, requiring high doses of oral corticosteroids (prednisolone > 20 mg/day) or systemic immunomodulators; B – moderate activity; C – mild activity; D – latent disease in previously affected organs or systems; E – no disease involvement. Compared to the original index, which contained 86 items, BILAG-2004 adds gastrointestinal and ocular manifestations, as well as category E [28]. Despite its high reliability and detail, BILAG-2004 is rarely used in routine clinical practice due to the complexity of its assessment. Instead, it is popular in clinical trials as part of the disease response assess-

SLE Disease Activity Score (SLE-DAS) is a relatively new tool for assessing disease activity in SLE, developed and validated by Jesus et al. in 2019. The study included 520 patients from specialized lupus centers in Portugal and Italy [7]. **Characteristics of SLE-DAS.** SLE-DAS uses 17 clinical and laboratory parameters, with conditions such as arthritis, proteinuria, leukopenia, and thrombocytopenia assessed using a scoring system. The remaining parameters are assessed dichotomously – presence or absence. Access to the tool is facilitated by an online SLE-DAS calculator: <https://SLEDAS.eu> (Figure 1). Compared to SLEDAI-2K, SLE-DAS provides lower scores for localized mucocutaneous manifestations compared to generalized skin rashes, less weight for mucocutaneous manifestations compared to sys-

temic vasculitis, inclusion of cardiopulmonary manifestations, and hemolytic anemia, making the tool more comprehensive. **Validity of SLE-DAS.** During validation, SLE-DAS demonstrated higher sensitivity and specificity for detecting clinically significant changes in disease activity and more accurately predicted the risk of damage compared to SLEDAI-2K [6, 7]. Recent studies confirm the reliability of the tool. In a cohort of 117 patients, SLE-DAS showed similarity with SLEDAI-2K in determining low disease activity through Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) [30]. Two studies found similarities between the two tools in assessing HRQoL [31, 32]. SLE-DAS also demonstrated strong reliability as a predictor of SLE flare-ups during the second and third trimesters of pregnancy [33]. Furthermore, SLE-DAS showed a strong correlation with SLEDAI-2K ($r = 0.720$, 95% CI = 0.5727 to 0.8231, $R^2 = 0.5193$, $p < 0.001$) in a population of 61 Bulgarian patients with SLE [34] (Figure 2). In conclusion, SLE-DAS is a modern, reliable, and comprehensive tool for assessing disease activity in SLE, offering advantages both in clinical practice and scientific research.

“Treat-to-target” (T2T) strategy, applied in a variety of chronic diseases, focuses on achieving


SLE-DAS
 SLE Disease Activity Score Calculator



1. Neuropsychiatric involvement		☐
2. Systemic vasculitis		☐
3. Mucocutaneous vasculitis		☐
4. Cardiac/Pulmonary involvement		☐
5. Serositis		☐
6. Proteinuria	Ratio mg/g or mg/24 h	> 500
7. Arthritis	28 swollen joint count	1 to 28
8. Myositis		☐
9. Localized skin rash		☐
10. Generalized skin rash		☐
11. Alopecia		☐
12. Mucosal ulcers		☐
13. Hemolytic anemia		☐
14. Thrombocytopenia	Platelet count(G/L)	< 100
15. Leukopenia	Leukocyte count(G/L)	< 3
16. Hypocomplementemia		☐
17. Increased anti-dsDNA		☐

Calculate















Fig. 1. Online SLE-DAS calculator <https://SLEDAS.eu>

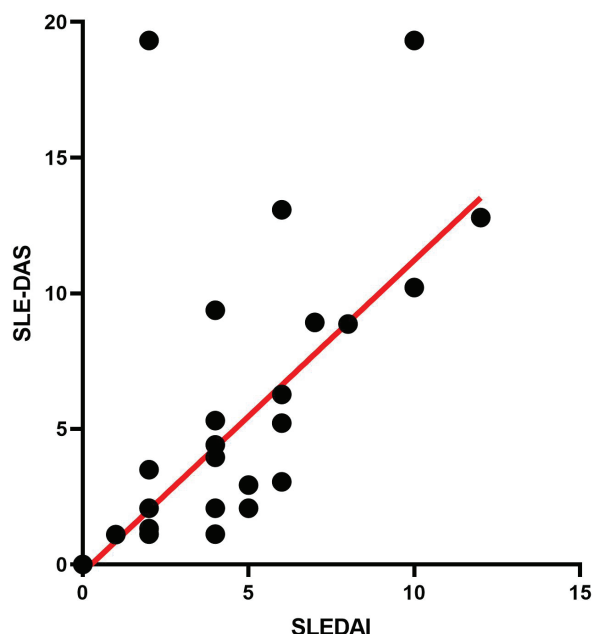


Fig. 2. Correlation between SLEDAI-2K and SLE-DAS (Pencheva D, Monov S)

clearly defined and clinically significant treatment goals, such as low disease activity and remission. This strategy involves regular adjustments to a patient's therapeutic regimen at specific intervals, with the aim of reaching the target state [9, 35]. In systemic lupus erythematosus (SLE), these goals typically include achieving low disease activity and even remission [36, 37]. With advancements in therapeutic options, such as newly adopted treatments, the „treat-to-target“ (T2T) concept has begun to be successfully integrated into clinical practice, leading to more effective disease management [38]. Remission and low disease activity are central to the „treat-to-target“ strategy. Although these two concepts are closely related, they represent different levels of control over disease activity and provide distinct treatment goals. Defining these states as endpoints in clinical trials allows for the evaluation of the effectiveness of various therapeutic strategies. It is important to note that there are several different definitions for remission and low disease activity, which are used in monitoring disease activity.

Definitions of Remission in SLE (DORIS). The initial conclusions of the working group developing the consensus for the definition of remission in SLE were published in 2016. The criteria for achieving remission are primarily based on clinical assessment and include:

- cSLEDAI = 0 (clinical assessment of disease activity)
- PGA < 0.5 (Physician's Global Assessment of global disease activity, with a scale from 0 to 3)

- Corticosteroid dose (prednisolone or equivalent) ≤ 5 mg/day

- Use of antimalarials and/or immunosuppressants and biologics

At this stage, the definition does not include the patient's perspective or the evaluation of quality of life [36].

LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) is the most widely validated tool for assessing a state of low disease activity in lupus and represents a more achievable treatment goal compared to remission as defined by DORIS [37]. However, there are limitations in accurately determining the disease activity state, including the state of low disease activity. LLDAS is based on SLEDAI-2K, which does not include severe manifestations of SLE, such as hemolytic anemia, and cardiopulmonary, pulmonary, and gastrointestinal manifestations. To address these gaps, the LLDAS definition adds PGA (Physician's Global Assessment), including disease activity manifestations not covered by SLEDAI-2K, as well as information about current treatment and therapy changes.

The criteria for achieving LLDAS include:

- SLEDAI-2K ≤ 4, with no activity in major organs and systems (kidneys, CNS, cardiovascular, pulmonary, vasculitis, fever) and no hemolytic anemia or gastrointestinal manifestations
- No new disease activity compared to the previous assessment
- PGA ≤ 1 (Physician's Global Assessment of global activity)

➤ Corticosteroid dose ≤ 7.5 mg/day or well-tolerated standard immunosuppressive therapy and approved biologic agents.

Achieving LLDAS is associated with fewer disabilities, flare-ups, and improved quality of life, as measured by the physical and mental component summary of the SF-36 [39, 40]. LLDAS has been validated and is used as an endpoint in numerous studies. In a post-hoc analysis of the MUSE study with Anifrolumab, reaching LLDAS successfully distinguishes patients who respond to treatment from those who do not [41]. Indices like LLDAS and the definition of remission in SLE play an important role in the treatment of SLE, providing clear and measurable goals for assessing treatment effectiveness, enabling an objective evaluation of treatment progress within the “treat-to-target” (T2T) strategy.

Remission Based on SLE-DAS. LLDAS and DORIS are not the only definitions of low disease activity and remission in SLE. In 2021, the working group that developed the SLE-DAS disease activity assessment tool proposed a definition for remission based on SLE-DAS. Diogo Jesus and colleagues successfully validated this new definition, demonstrating its proven equivalence to the DORIS remission definition [8]. The criteria for achieving remission based on SLE-DAS are:

- SLE-DAS = 0, and
- Current prednisone dose (or equivalent) ≤ 5 mg/day

This definition offers a clearer and more precise assessment of patients' condition and has been validated in clinical practice, demonstrating its practical value and compatibility with other established criteria.

LDA (Low Disease Activity) Based on SLE-DAS: In 2022, Helena Assunção and colleagues

developed and validated a new definition for low disease activity (LDA) based on SLE-DAS. Validation demonstrated its good discriminatory ability to identify patients in a state of low disease activity [42]. The criteria for achieving SLE-DAS-based low disease activity (SLE-DAS LDA) are:

- SLE-DAS ≤ 2.48 , and
- Current prednisone dose (or equivalent) ≤ 7.5 mg/day.

Additionally, the SLE-DAS definition for LDA establishes thresholds for different categories of disease activity, which do not overlap:

- Mild activity: $2.08 < \text{SLE-DAS} \leq 7.64$
- Moderate/severe activity: $\text{SLE-DAS} > 7.64$.

The SLE-DAS definition for low disease activity has several key differences compared to other systems. First, it requires only the assessment of disease activity and corticosteroid dose, without the need for prior evaluation data or the Physician's Global Assessment (PGA). Second, the scoring system in SLE-DAS is more advanced than SLEDAI-2K, making the definition for low disease activity more precise and better differentiated (Table 1). This allows SLE-DAS to clearly distinguish between patients in true remission and those in a state of low disease activity [8]. These advantages make SLE-DAS-based LDA not only a valuable tool for routine clinical practice but also beneficial in the context of clinical trials. In a post-hoc analysis of a phase III clinical trial with belimumab, it was shown that SLE-DAS remission and SLE-DAS LDA effectively differentiated patients receiving active treatment from those on placebo, demonstrating the potential of this tool for clinical application [43].

In conclusion, systemic lupus erythematosus is a complex autoimmune disease that requires precise

Table 1. Comparison between LLDAS, SLE-DAS LDA, DORIS remission and SLE-DAS remission

Criteria	LLDAS	SLE-DAS LDA	DORIS Remission	SLE-DAS Remission
SLEDAI-2K	≤ 4	—	Clinical cSLEDAI = 0	SLE-DAS = 0
Activity of major organs and systems	No activity in kidneys, CNS, CVS, lungs, vasculitis, fever, and no hemolytic anemia or gastrointestinal manifestations	No new signs of disease activity compared to the previous assessment	No activity in major organs and systems	No new signs of disease activity compared to the previous assessment
SELENA-SLEDAI PGA	≤ 1 (scale 0–3)	—	PGA < 0.5 (0–3)	—
Current prednisone dose (or equivalent)	≤ 7.5 mg/day	≤ 7.5 mg/day	≤ 5 mg/day	≤ 5 mg/day
Treatment with immunosuppressive drugs	Well-tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biologics, excluding drugs in clinical trials	—	Use of antimalarials and/or immunosuppressors and/or biologics	Use of antimalarials and/or immunosuppressors and/or biologics

LLDAS: Lupus Low Disease Activity State; LDA: Low Disease Activity; DORIS: Definition of Remission in SLE; SLE-DAS: SLE Disease Activity Score

tools for assessing disease activity. The concepts of low disease activity and remission are key components of the “treat-to-target” strategy, and advanced methods such as SLE-DAS provide a more accurate assessment and support the achievement of this goal, significantly contributing to improved outcomes in both clinical practice and scientific research.

Библиография/References:

1. Kaul A, Gordon C, Crow MK et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039.
2. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl 5):v29-v38.
3. Arnaud L, Parodis I, Devilliers H et al. Clinical trial outcomes for SLE: what we have and what we need. *Lupus Sci Med*. 2024 Feb 15;11(1):e001114.
4. Cruciani C, Zen M, Gatto M et al. Assessment of disease activity and damage in SLE: Are we there yet? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2023,37(4),101896.
5. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed Met et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, *Rheumatology*, 2018,57(1),e1- e45.
6. Jesus D, Rodrigues M, Matos A et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36- month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus* 2019;28(5):607-12.
7. Jesus D, Matos A, Henriques C et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:365–371.
8. Jesus D, Larosa M, Henriques C et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1568-74.
9. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
10. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):146-157.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:15-29.
12. Strand V, Gladman D, Isenberg D et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Lupus* 2000;9:322-7.
13. Liang MH, Socher SA, Larson MG et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1107-1118
14. Chessa E, Piga M, Arnaud L. Physician global assessment in systemic lupus erythematosus: can we rely on its reliability? *Ann Rheum Dis*. 2022 May;81(5):e79.
15. Dall'Era M, Bruce IN, Gordon C et al. Current challenges in the development of new treatments for lupus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):729-35.
16. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-640.
17. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A et al. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):377-379.
18. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol*. 2006;33:1570-1577.
19. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 15; 353(24):2550–2558.
20. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291.
21. Hay EM, Bacon PA, Gordon C et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993;86(7):447–458.
22. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D et al. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus*. 2011 Jan;20 (1):67–70.
23. Touma Z, Gladman DD, Su J et al. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug;57(8):1370–1376.
24. Bae SC, Koh HK, Chang DK et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):405–409.
25. Karlson E, Daltroy L, Rivest C et al. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus* 2003;12:280-6.
26. Chehab G, Richter J, Sander O et al. Validation and evaluation of the German version of the Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2015 May-Jun;33(3):354-9.
27. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988 Nov;69(259):927–937.
28. Isenberg DA, Rahman A, Allen E et al. BILAG 2004. development and initial validation of an updated version of the British isles lupus assessment group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:902–6.
29. Carter LM, Gordon C, Yee C-S et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jan;61(10):4006–4015.
30. Abdelhady EI, Rabie M, Hassan RA. Validity of systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) for definition of lupus low disease activity state (LLDAS). *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4553–4558.
31. Lai, NS, Lu MC, Chang HH et al. Comparison of the Correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with Health- Related Quality of Life. *J. Clin. Med*. 2021,10,2137.
32. Onishi A, Tsuji H, Takase Y et al. Comparisons of SLE-DAS and SLEDAI-2K and classification of disease activity based on the SLE-DAS with reference to patient-re-

- ported outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Dec 1;62(12):3909-3915.
33. Larosa M, Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G et al. SLE-DAS in the first trimester of gestation predicts maternal lupus flares later in pregnancy. *Front Pharmacol*; 12.
 34. Pencheva D, Monov S. P112 Association of lupus low disease activity with health-related quality of life: *Lupus Science & Medicine* 2024;11.
 35. Mucke J, Kuss O, Brinks R et al. LUPUS- BEST-treat-to-target in systemic lupus erythematosus: study protocol for a three-armed cluster-randomised trial. *Lupus Sci Med*. 2021 Jul;8(1):e000516.
 36. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A et al 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force *Lupus Science & Medicine* 2021;8.
 37. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1615-1621.
 38. Morand EF, Fernandez-Ruiz R, Blazer A et al. Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2023 Oct 26;383:e073980.
 39. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY et al. Association of the lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):62.
 40. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M et al. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *Lancet Rheumatol*. 2019 Oct 1; 1(2):e95-102.
 41. Morand EF, Trasieva T, Berglind A et al. Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) attainment discriminates responders in a systemic lupus erythematosus trial: post-hoc analysis of the Phase IIb MUSE trial of anifrolumab. *Ann Rheum Dis*. 2018 May;77(5):706-713.
 42. Assunção H, Jesus D, Larosa M et al. Definition of low disease activity state based on the SLE-DAS: derivation and validation in a multicentre real-life cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 3;61(8):3309-3316.
 43. Jesus, D, Henriques C, Matos A et al. SLE-DAS remission and low disease activity states discriminate drug from placebo and better health-related quality of life. *Arthritis Care Res* 2024, 76: 788-795.

Постъпил за печат: 11.12.2024 г.

Submitted: 11.12.2024

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Д. Пенчева
e-mail: dpencheva@medfac.mu-sofia.bg
<https://orcid.org/0000-0002-6590-7100>

✉ Correspondence address:

D. Pencheva, MD
e-mail: dpencheva@medfac.mu-sofia.bg
<https://orcid.org/0000-0002-6590-7100>

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTSФАКТОР V LEIDEN МУТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЛИАРТРАЛГИЯ (КЛИНИЧНИ
СЛУЧАИ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА)Д. Танев¹, Р. Робева², С. Андонова³, А. Савов³¹Клиника по вътрешни болести, НМТБ "Цар Борис III" – София²УСБАЛЕ "Акад. Ив. Пенчев", Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – София³Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ "Майчин дом", Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме. Пациентите с ревматични заболявания може да са изложени на повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) поради наличието на възпаление, автоимунни нарушения, продължително обездвижване и употреба на кортикостероиди (КС). Поради това в тази специфична група са необходими повече усилия за идентифициране на подлежащите протромботични фактори и разработване на превантивни стратегии. Тук представяме два случая на млади мъже с полиартралгия и непровокирани венозни тромбози. Първият пациент е претърпял феморопоплитеална тромбоза след няколко вътреставни приложения на КС, докато у другия не са били налице никакви съпътстващи рискови фактори. Генетичното изследване за наследствена тромбофилия показва хетерозиготно носителство на фактор V Leiden (FVL) мутацията при първия пациент и хомозиготно FVL носителство при втория пациент. Тези два случая показват възможните ползи от тестване за вродена тромбофилия при мъже на възраст под 50 години с полиартралгия, непровокирани ВТЕ и предстояща терапия с КС. Комплексната оценка на тромботичния риск при ревматологични пациенти преди употребата на КС е от решаващо значение за профилактиката на тромбозите.

Ключови думи: артралгия, фактор V Leiden, кортикостероидно лечение, тромбоза

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с ревматични заболявания може да са изложени на повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) поради хронично възпаление, намалена физическа активност и съпътстващи автоимунни нарушения [1]. Въпреки това други наследствени или придобити фактори също може да допринасят за повишения риск от тромбози, като например генетичният вариант – фактор V Leiden (FVL) (F5 с.1691G>A), вариантът на протромбиновия ген (F2 с.20210 G>A), дефицитът на протеин С, на протеин S, на антитромбин III, пароксизмалната нощна хемоглобинурия и различните неоплазми [2]. Носителството в хетерозиготно състояние на варианта фактор V Leiden може да увеличи 3,5 пъти разпространението на ВТЕ при пациенти със системен лупус еритематозус в сравнение с пациентите с лупус, които не носят този вариант [3]. FVL е генетична вариация, свързана с наследствена резистент-

ност към активирания протеин С и съответно нарушено инактивиране на фактор Va, което води до повишено наличие на тромбин и тенденция към хиперкоагулация [4]. Въпреки това наличието на FVL не е задължително свързано с клинична изява, а само рисков фактор, поради което повечето носители на FVL никога не развиват тромбози [5]. Понастоящем извършване на генетични изследвания за вродена тромбофилия не се препоръчва в общата популация от пациенти с ВТЕ поради липсата на клинични ползи и специфични превантивни стратегии [6]. Общият риск за възникване на ВТЕ зависи не от един, а от множество рискови фактори, като възраст, затлъстяване, обездвижване, хирургични интервенции, онкологични заболявания и употреба на протромботични лекарства, докато предписването на антикоагулантна терапия не се определя от специфичен генотип [5]. Въпреки това е важно да се изясни ролята на наследствените прокоагулационни генетични варианти при пациенти с

ревматични заболявания, които са изложени на повишен риск от ВТЕ, и при които е необходимо често лечение с кортикостероиди.

Тук представяме два случая на млади мъже с полиартралгия, които са претърпели непровокирана венозна тромбоза. И двамата пациенти се оказват носители на генетичния вариант FVL. Тези клинични случаи показват потенциална полза от извършване на генетични изследвания на варианти, асоциирани с повишен риск за вродена тромбофилия, при мъже под 50 години с ревматологични симптоми и непровокирана ВТЕ, при които се обсъжда КС терапия.

Клинични случаи

Случай 1

Мъж на 39-годишна възраст се оплаква от генерализирани ставни болки и мускулна слабост след спиране на хроничен прием на алкохол. По време на продължителна злоупотреба с алкохол пациентът е диагностициран с хроничен хепатит и алкохолни гърчове. Той обаче не се е оплаквал от болки в ставите, въпреки тежката физическа работа. След преустановяване на етаноловия прием чернодробните маркери на пациента се нормализират и не се наблюдава неврологична симптоматика, но той започва да се оплаква от полиартралгия. Поради дифузните болки в ставите лекуващият невролог предписва краткотрайна терапия с витамин В комплекс и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) – без съществено подобрене. Допълнително, поради изразена болка в рамената, са направени пет вътреставни апликации на депо-кортикостероид (КС). Впоследствие пациентът развива феморопоплитеална венозна тромбоза и започва антикоагулантно лечение. Насочен е към ревматолог за допълнителна оценка. Пациентът е с нормални стойности на С-реактивен протеин – 2.9 mg/l (< 5.0), пикочна киселина и креатинфосфокиназа, нормални рентгенови снимки на раменете, но клинични и ехографски данни за двустранна тендинопатия на супраспиналните мускули. Не са открити други обективни признаци на ревматични или неврологични нарушения. Препоръчани са физиотерапия, НСПВС и намаляване на натоварването, което води до подобряване на болката в рамото с течение на времето. Поради развитата тромбоза в млада възраст е препоръчано комплексно изследване за вродена и придобита тромбофилия. Пациентът е с негативни имунологични маркери (отрицателни стойности на ANA-

screening, антифосфолипидни антитела и ревматоиден фактор), но е установено хетерозиготно носителство на фактор V Leiden при генетичното изследване, поради което е насочен към ангиолог и хематолог за по-нататъшно лечение.

Случай 2

Мъж на 44 години е насочен към ревматолог с оглед полиартралгия от около година. Пациентът е с професия, изискваща големи физически натоварвания, оплаква се от болки и скованост в коленете, глезените, тазобедрените стави, гръбначния стълб и малките стави на ръцете. Не съобщава за придружаващи заболявания, но преди седем месеца е получил непровокирана венозна тромбоза на дясната ръка. Към момента на хоспитализацията той не съобщава за допълнителни системни симптоми и лабораторните му параметри, включително С-реактивен протеин – 0,2 mg/l (< 5,0), пълна кръвна картина, скорост на утаяване на еритроцитите, пикочна киселина, креатинфосфокиназа и ревматоиден фактор, са нормални. Рентгеновите и ултразвуковите изследвания на всички стави също са в норма. Тези данни предполагат диагноза полиартралгия, свързана с тежък физически труд. Препоръчани са промени в начина на живот, намаляване на физическите натоварвания, аналгетици и краткосрочно приложение на НСПВС. Поради непровокираната венозна тромбоза на ръката са назначени изследвания за вродена и имуномедирана тромбофилия. Резултатите показват, че пациентът е хомозиготен носител на фактор V Leiden, докато имунологичните (ANA-screening, антифосфолипидни антитела и ревматоиден фактор) и другите генетични маркери (фактор II G20210A, MTHFR C677T, PAI I 4G/5G) са в норма. Пациентът е насочен към ангиолог и хематолог за проследяване и лечение. Препоръчано е също избягване на кортикостероидна терапия за ставните оплаквания при възможност.

Обсъждане

Представените случаи на полиартралгии демонстрират често срещан и сравнително обичаен клиничен проблем, свързан с болки в ставите поради чести физически претоварвания. Артралгията е диагноза на изключване, която изисква отхвърлянето на сериозни нарушения като възпаление, автоимунно разстройство, травматично увреждане и/или инфекции; съответно терапевтичните опции включват промени в начина на живот, физиотерапия, аналгетици и/

или нестероидни противовъзпалителни лекарства [7, 8]. Интересно е, че полиартралгиите при първия ни пациент се развиват на фона на алкохолна абстиненция, докато преди това, по време на продължителната злоупотреба с алкохол, не са били налични оплаквания, въпреки хроничната раменна тендинопатия. Редица проучвания подчертават тясната връзка между хроничната болка и разстройствата, свързани с алкохолна употреба [9-12]. Прекомерният прием на алкохол може да провокира хронична болка поради повишената честота на травматични наранявания, по-лошото възстановяване след наранявания, дефицита на витамини от група В и развитието на невропатия [9]. От друга страна, алкохолът е добре известен инхибитор на болката и пероралното приложение на етилов алкохол има същите аналгетични свойства, както ниската доза подкожен морфин [13]. Метаанализ, включващ повече от 400 здрави участници, показва, че приемът на алкохол може да предизвика леко повишаване на прага на болката, както и изразено намаляване във възприемането на интензивността на болката [10]. Именно обострянето на хроничната болка е и ключов рисков фактор за рецидив при абстинентни алкохолици [14]. Експерименталните проучвания обясняват аналгетичните ефекти на етанола главно с активирането на GABA и опиоидните системи и потискането на възбуждащото глутаматно сигнализиране [9, 11]. Същите невромедиатори, заедно с някои модулиращи системи в хипоталамуса, включително кортикотропин-освобождаващ фактор и вазопресин, може да допринесат за развитието на хипералгезия и алодиния при преустановяване на алкохолния прием [9, 11, 12, 15]. Следователно, оплакванията от болки в ставите трябва да се тълкуват внимателно при пациенти, възстановяващи се от злоупотреба с алкохол или други зависимости. Освен това в такива случаи пациентите често се нуждаят повече от психологическа помощ, отколкото от агресивно фармакологично лечение на болката.

Другата, необичайна коморбидност и в двата случая е наличието на тромботични инциденти при млади мъже без значими рискови фактори или провокиращи събития. При първия пациент е установена феморопоплитеална венозна тромбоза след многократни приложения на вътреставни кортикостероиди (КС). Системната употреба на КС е свързана с двукратно до трикратно повишен риск от венозен тромбоемболизъм в общата популация [16, 17]. Обратно, вътреставното приложение на КС е свързано с по-малко странични

ефекти поради намалената системна абсорбция [18]. При многократно прилагане на вътреставни инжекции може да се стигне до системна КС концентрация, достатъчна за потискане на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос при повечето пациенти [19]. Следователно, странични ефекти, наподобяващи екзогенен синдром на Кушинг, може да се наблюдават след локална апликация на КС [19, 20]. Например след вътреставно приложение на КС е наблюдавана белодробна емболия при HIV-инфектиран пациент [21]. Следователно, при локално лечение на ревматични заболявания с КС трябва да се отчита съотношението риск-полза за пациентите, също както и при системната терапия, а също и наличието на допълнителни предпоставки за усложнения.

Не е ясно дали локалната употреба на КС е допринесла за тромбозата при първия пациент или се касае за случайно съвпадение. Поради това бяха изследвани и допълнителни рискови фактори. Аналогично, и при втория пациент беше назначено изследване за тромбофилия с оглед по-рано прекараната тромбоза на ръката без провокиращи фактори. Резултатите изключиха автоимунни нарушения, но и при двамата болни беше потвърдено носителство на фактор V Leiden – по-лекия хетерозиготен вариант при първия и тежък хомозиготен вариант при втория пациент. Понастоящем провеждането на лабораторни и генетични изследвания за тромбофилия е обект на противоречия, тъй като тестването при някои пациенти може да бъде свързано с повече рискове, отколкото ползи [22]. Например изследването без конкретни индикации може да бъде свързано с излишни разходи, фалшивоположителни резултати, погрешно тълкуване на клиничното значение и емоционални увреждания за пациента [22, 23]. Следователно, изследване, трябва да се извършва само когато резултатите може да подпомогнат клиничните решения, като се вземат предвид и предпочитанията на болните [22, 24]. Въпреки това при избрани индивиди, страдащи от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ), установяването на вродена или придобита тромбофилия може да подпомогне оценката на риска от рецидиви, продължителността на антитромботичната профилактика и потенциалното влияние на други протромботични фактори, като по този начин би допринесло за персонализиран медицински подход [25]. Понастоящем комплексно изследване за тромбофилия се препоръчва при пациенти с непровокирана дълбока

венозна тромбоза (ДВТ), под 50 години, което оправдава изследванията при нашите пациенти [25, 26]. Установеното носителство на фактор V Leiden вероятно е рисков фактор за тромботичните инциденти, тъй като същите генетични вариации са свързани със седемкратно повишен риск от венозна тромбоза при хетерозиготни и 80-кратно повишен риск при хомозиготни носители [27]. Освен това честотата на носителство на фактор V Leiden е повече от 20% при пациенти с тромбоемболия, но само 5,5-7,1% в общата популация на Балканите [28, 29].

Идентифицирането на наследствени фактори, свързани с хиперкоагулация, е особено важно при пациенти, страдащи от ревматични заболявания, поради честата имобилизация, системното възпаление и повишеното вътресъставно и системно използване на КС в лечебния план [30]. Въпреки че употребата на КС може да е полезна при някои автоимунни хиперкоагулационни състояния, напр. рефрактерен или катастрофален антифосфолипиден синдром, поради мощната имуносупресия [31, 32] тя може да бъде допълнителен рисков фактор при наследствени протромботични състояния. Оралният прием на КС се свързва със значително повишен риск от венозен тромбоемболизъм най-вече през първата седмица след експозиция, въпреки че не е ясно дали този ефект се дължи само на КС или и на основното възпалително заболяване [33]. Ендогенният синдром на

Кушинг например се свързва с 18 пъти по-висок риск от непровокиран ВТЕ поради директния ефект на повишените кортизолови нива върху производството на фактори на кръвосъсирването – факт, пренебрегван от повечето препоръки, коментиращи рисковите фактори за ВТЕ [34, 35]. Следователно, при пациенти, страдащи от ревматични заболявания, трябва да се отчита тромбогенната природа на кортикостероидите [35, 36] и да се оценяват допълнителните рискови фактори, които биха могли да амплифицират тромботичния риск. За съжаление, все още липсват проучвания, които да изяснят ролята на наследствените тромбофилии за развитието на ВТЕ при ревматологични пациенти, провеждащи лечение с кортикостероиди. Независимо от това, оценката на глобалния тромботичен риск при ревматологични пациенти преди прилагането на КС е от решаващо значение, за да се избегнат бъдещи усложнения [25, 30].

В заключение, представихме два случая на млади мъже, страдащи от тромбози, без провокиращи фактори и полиартралгия, вследствие на прекомерно физическо натоварване. Генетичният тест за наследствена тромбофилия разкри носителство на фактор V Leiden и при двамата пациенти (съответно в хетерозиготен и хомозиготен вариант). Комплексната оценка на тромботичния риск при ревматологични пациенти преди включване на терапия с кортикостероиди е от съществено значение за първичната и вторичната профилактика на ВТЕ.

FACTOR V LEIDEN MUTATION IN PATIENTS WITH POLYARTHRALGIA – CASE REPORTS AND REVIEW OF LITERATURE

D. Tanev¹, R. Robeva², S. Andonova³, A. Savov³

¹Department of Internal Medicine, NMTH „Tzar Boris III” – Sofia

²USHATE “Acad. Iv. Penchev”, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

³National Genetic Laboratory, SHATOG “Maichin dom”, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Abstract. *Patients with rheumatological diseases might be at increased risk of venous thromboembolism (VTE) because of inflammation, autoimmune disturbances, prolonged immobilization, and corticosteroid (CS) use. Therefore, more efforts are needed to identify additional prothrombotic factors and provide preventive strategies. Herein, we presented two cases of young men with polyarthralgia who have undergone unprovoked VTE. The first patient underwent VTE after several intra-articular CS applications, while the other had no concomitant risk factors. The hereditary thrombophilia testing revealed a heterozygous Factor V Leiden (FVL) state in the first patient and homozygous FVL carrier status in the second patient. Both cases suggest a possible benefit of thrombophilia testing in men under the age of 50 years with polyarthralgia, unprovoked VTE, and impending CS therapy. Estimating the complex thrombotic risk in rheumatological patients before CS use is crucial for preventing thromboses.*

Key words: arthralgia, factor V Leiden, corticosteroid treatment, thrombosis

INTRODUCTION

Patients with rheumatological diseases might be at increased risk of venous thromboembolism (VTE), because of chronic inflammation, decreased physical activity, and concomitant autoimmune disturbances [1]. However, other concomitant hereditary or acquired factors might also contribute to the increased thrombotic risk, e.g., factor V Leiden (FVL) variant (F5 c.1691G>A), the prothrombin gene variant F2 c.20210G>A, protein C deficiency, protein S deficiency, antithrombin deficiency, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, and neoplasms. [2]. For instance, factor V Leiden variant could increase the prevalence of VTE 3.5-fold in heterozygous patients with systemic lupus erythematosus compared to the lupus patients with the wild-type factor V genotype [3].

FVL is a genetic variation associated with the inherited resistance to activated protein C and impaired inactivation of factor Va, leading to an increased presence of thrombin and a tendency to hypercoagulability [4]. However, FVL is only one of many risk factors, thus, most carriers of the factor V variant would never develop thrombosis [5]. Currently, thrombophilia investigation is not recommended in the typical population of patients with VTE because of the absent clinical benefits and specific preventive strategies [6]. The common risk of VTE depends on multiple factors, including but not limited to age,

obesity, immobilization, surgery, cancer, and use of thrombogenic drugs, while the prescription of anticoagulant therapy does not depend on specific genetic background [5]. However, the role of the inherited prothrombotic genetic variants is still unclarified in patients with rheumatologic diseases, who are at increased risk of VTE and frequently on corticosteroid treatment.

Herein, we present two cases of young men with polyarthralgia who have undergone unprovoked VTE. Both patients are FVL carriers. The cases suggest a potential benefit of thrombophilia testing in men under 50 years with rheumatological symptoms, unprovoked VTE and impending CS therapy.

CASE REPORTS

Case 1

A 39-year-old man complained of generalized joint pains and muscle weakness after the cessation of chronic alcohol intake. During the long-lasting alcohol abuse, the patient had been diagnosed with chronic hepatitis and alcohol-related seizures. However, he had not complained of joint pains despite his job associated with intensive physical exertion. After quitting the ethanol exposure, the patient's hepatic markers normalized, and no seizures were observed; however, polyarthralgia emerged. Because of the diffuse joint pains, short-term therapy with vi-

tamin B complex and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was prescribed by the local neurologist without any improvement. Additionally, due to the pronounced shoulder pain, five intraarticular applications of depo-corticosteroid (CS) were provided. Afterward, the patient developed femoropopliteal venous thrombosis, and anticoagulant treatment was started.

Subsequently, he was referred to a rheumatologist for further evaluation. The patient had normal levels of C-reactive protein - 2.9 mg/l (< 5.0), uric acid, and creatine phosphokinase, normal X-rays of shoulders but clinical and ultrasound data for bilateral mm. supraspinatus tendinopathy. No other objective signs of rheumatological or neurological abnormalities were found. Physical therapy, NSAIDs, and resting lead to an improvement of the shoulder pain over time. Because of the developed thrombosis at a young age, investigations for genetic and acquired thrombophilia were recommended. The patient was negative for rheumatoid factor, anti-cardiolipin and anti-nuclear antibodies, but heterozygous factor V Leiden carrier status was established by thrombophilia genetic testing. The patient was referred to an angiologist and hematologist for further treatment.

Case 2

A 44-year-old man was referred to a rheumatologist for polyarthralgia last year. The patient was a hard-working physical worker and complained of pain and stiffness in the knees, ankles, hips, spine, and small joints of the hands. He did not suffer from any concomitant diseases, but seven months ago, he had developed a thrombosis of the right arm. At the time of admission, he did not have additional systemic symptoms, and his laboratory parameters, including C-reactive protein ($0.2 \text{ mg/l } < 5.0$), full blood count, erythrocyte sedimentation rate, uric acid, creatine phosphokinase, and rheumatoid factor were all normal. X-rays and ultrasound examinations of all joints were normal. The diagnosis of polyarthralgia related to heavy physical work was suspected. Lifestyle changes, resting, analgesics, and short-term application of NSAIDs were recommended. Because of the unprovoked venous thrombosis of the arm, investigations for congenital or immune-mediated thrombophilia were ordered. The results showed that the patient was a homozygous factor V Leiden carrier, while immunological (rheumatoid factor, anti-cardiolipin and anti-nuclear antibodies) and other genetic (factor II G20210A, MTHFR C677T, PAI I 4G/5G) markers were normal. The patient was referred to an angiologist and he-

matologist for follow-up and treatment. Avoidance of corticosteroid therapy was also recommended, if possible.

DISCUSSION

The presented cases of polyarthralgia demonstrate a common and relatively simple clinical problem associated with multiple joint pains related to continuous physical activity overload. The diagnosis of arthralgia requires the exclusion of inflammation, autoimmune disorder, traumatic injury, and infections, and the therapeutic opportunities include lifestyle changes, analgesics or non-steroidal anti-inflammatory drugs, physical therapy, etc. [7, 8].

Interestingly, the polyarthralgia in our first case developed in the context of alcohol withdrawal, while during his long-lasting alcohol abuse, no complaints were registered despite the presence of shoulder tendinopathy. Recent studies have emphasized the significant associations between chronic pain and alcohol use/abuse disorders [9-12]. Excessive alcohol abuse might provoke chronic pain because it is associated with an increased prevalence of traumatic injuries, worse pain-related outcomes after the injuries, development of vitamin B deficiency, and alcohol-related neuropathy (reviewed in 9). On the other hand, alcohol is a well-known pain inhibitor, and the oral administration of ethyl alcohol has the same analgesic effects as low-dose subcutaneous morphine [13]. A meta-analysis including more than 400 healthy participants shows that alcohol intake could induce a slight increase in pain threshold and a pronounced decrease in pain intensity perception [10]. Moreover, the exacerbation of chronic pain has been described as an essential risk factor for relapse in abstinent heavy drinkers [14]. Experimental studies explain the ethanol analgesic effects mainly with the activation of GABA and opioid systems and suppression of excitatory glutamate signaling [9, 11]. The same neuromediators, along with some hypothalamic stress-modulating systems including corticotropin-releasing factor and vasopressin, could contribute to the development of alcohol-related hyperalgesia and allodynia [9, 11, 12, 15]. Thus, joint pain complaints should be interpreted cautiously in patients recovering from alcohol or other substance abuse. Moreover, psychological help should be offered instead of aggressive pharmacologic pain treatment.

The other considerable co-morbidity in both cases was the presence of unprovoked thrombotic events in young men without significant risk factors.

Thus, a femoropopliteal venous thrombosis was found in the first patient after repeated applications of intra-articular depot-CS. Systemic CS use has been associated with a double to triple risk of venous thromboembolism in the common population [16, 17]. Conversely, the intra-articular CS application is related to fewer side effects because of the decreased systemic absorption [18]. However, multiple intra-articular injections might induce systemic absorption sufficient to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in most patients [19]. Therefore, side effects resembling exogenous Cushing syndrome might be observed after intra-articular CS applications [19, 20]. For instance, after intra-articular CS administration, pulmonary embolism has been observed in an HIV-infected patient [21]. Thus, the local CS treatment of rheumatic complaints should be consistent with the risk-benefit ratio of the patients, similar to systemic therapy.

Nevertheless, it is unclear if the local CS use had contributed to the thrombosis of the first patient. Therefore, additional risk factors were also explored. Similarly, the second patient had suffered unprovoked thrombosis; thus, thrombophilia tests were ordered. The results excluded autoimmune-related disturbances, but factor V Leiden carrier status was found in both patients - mild heterozygous variant in the first and severe homozygous variant in the second patient. Investigations for thrombophilia are contradictory because testing in some patients might be associated with more risks than benefits [22]. For instance, non-indicated testing might be associated with increased costs, false positive results, misinterpretation of clinical significance, and patient emotional damage [22, 23]. Therefore, testing should not be performed routinely but only when results could help to improve clinical management considering the patient's preferences [22, 24]. However, in selected individuals suffering from venous thromboembolism (VTE), thrombophilia testing might help to estimate the risk of relapses, duration of thrombotic prophylaxis, and the potential influence of other prothrombotic factors, thus contributing to the personalized medical approach [25]. Currently, thrombophilia investigation has been recommended for patients with unprovoked deep venous thrombosis (DVT) under 50 years, which justifies the examination in our patients [25, 26]. The established factor V Leiden variant could contribute to the thrombotic incidents because the same polymorphism has been related to a sevenfold increased risk of venous thrombosis in heterozygous and an 80-fold increased risk in homozygous carriers [27]. Moreover, the prevalence of

factor V Leiden is more than 20% in patients with thromboembolism but only 5.5-7.1% in the common population on the Balkans [28, 29].

Identifying inherited factors related to hypercoagulability is especially important in patients suffering from rheumatic diseases because of frequent immobilization, systemic inflammation, and increased systemic and intra-articular CS use in their treatment plan [30]. While CS use might benefit some acquired autoimmune thrombophilic conditions, e.g., refractory or catastrophic antiphospholipid syndrome, because of the potent immunosuppression [31, 32], it might be an additional risk factor in case of inherited hypercoagulation states. Oral CS use has been associated with a significantly increased risk of venous thromboembolism in the first week after exposure, though it is not clear if the effect is related to the underlying inflammatory disease or CS per se [33]. However, the endogenous Cushing syndrome has been associated with an 18-fold increased risk of unprovoked VTE because of the direct effect of increased cortisol levels on clotting factor production, a fact overlooked by most current DVT guidelines [34, 35]. Thus, it is essential to recognize the thrombogenic nature of CS in patients suffering from rheumatologic disorders [35, 36], and to evaluate the additional risk factors that could increase the thrombotic risk. Unfortunately, studies investigating the role of inherited thrombophilias in VTE development in rheumatologic patients on corticosteroid treatment are still lacking. Nevertheless, the evaluation of the global thrombotic risk in rheumatological patients before CS application is crucial in order to avoid complications [25, 30].

In conclusion, we presented two cases of young men suffering from unprovoked thrombosis and polyarthralgia related to excessive physical exertion. The testing for inherited thrombophilia revealed a Factor V Leiden carrier status in both patients. Estimating the complex thrombotic risk in rheumatological patients before CS use is essential for the primary and secondary prevention of thromboses.

Библиография References

1. Misra DP, Ahmed S, Goyal M et al. Thromboembolism in the Inflammatory Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Feb;49(1):97-127.
2. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-458.
3. Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood.* 2004;104(1):143-148.

4. Kujovich JL. Factor V. Leiden thrombophilia. *Genet Med*. 2011;13(1):1-16.
5. Favaloro EJ, McDonald D. Futility of testing for factor V Leiden. *Blood Transfus*. 2012;10(3):260-263.
6. Ashraf N, Visweshwar N, Jaglal M et al. Evolving paradigm in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(5):249-252.
7. Samanta J, Kendall J, Samanta A. Polyarthralgia. *BMJ*. 2003 Apr 19;326(7394):859.
8. Ley R, Conaghan PG. Early diagnosis crucial in polyarthralgia. *Practitioner*. 2007;251(1701):17-8, 21-22.
9. Zale EL, Maisto SA, Ditre JW. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2015; 37:57-71.
10. Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic Effects of Alcohol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Experimental Studies in Healthy Participants. *J Pain*. 2017;18(5):499-510.
11. Robins MT, Heinricher MM, Ryabinin AE. From Pleasure to Pain, and Back Again: The Intricate Relationship Between Alcohol and Nociception. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(6):625-638.
12. Cucinello-Ragland JA, Alrashed NH, Lee S et al. Sex-specific biobehavioral regulation of persistent inflammatory pain by alcohol. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2023;47(7):1283-1296.
13. Woodrow KM, Eltherington LG. Feeling no pain: alcohol as an analgesic. *Pain*. 1988;32(2):159-163.
14. Witkiewitz K, Vowles KE, McCallion E et al. Pain as a predictor of heavy drinking and any drinking lapses in the COMBINE study and the UK Alcohol Treatment Trial. *Addiction*. 2015;110(8):1262-1271.
15. Cucinello-Ragland JA, Edwards S. Neurobiological aspects of pain in the context of alcohol use disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2021;157:1-29.
16. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):935-943.
17. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-752.
18. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):749-756.
19. Stout A, Friedly J, Standaert CJ. Systemic Absorption and Side Effects of Locally Injected Glucocorticoids. *PM R*. 2019;11(4):409-419.
20. Modarelli RE, Stephen MD. Depot triamcinolone injection contributing to adrenal suppression and Cushing syndrome: case report and literature review. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(1):e1-e3.
21. Alidoost M, Conte GA, Agarwal K et al. Iatrogenic Cushing's Syndrome Following Intra-Articular Triamcinolone Injection in an HIV-Infected Patient on Cobicistat Presenting as a Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:229-235.
22. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-164.
23. Mazzolai L, Duchosal MA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism: critical evaluation of the clinical implications of screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(4):483-488.
24. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-155.
25. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-629.
26. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE et al. French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc*. 2009;34(3):156-203.
27. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504-1508.
28. Arsov T, Miladinova D, Spiroski M. Factor V. Leiden is associated with higher risk of deep venous thrombosis of large blood vessels. *Croat Med J*. 2006;47(3):433-439.
29. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Kovacheva K et al. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. *Lung*. 2008;186(1):27-36.
30. Bashal F. Thrombosis in Rheumatological Diseases. 2021 Jan 6. In: Almoallim H, Cheikh M, editors. *Skills in Rheumatology [Internet]*. Singapore: Springer; 2021. Chapter 12.
31. Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho PM, et al. Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis. *Lupus*. 2022;31(7):808-819.
32. Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management-An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res*. 2015; 2015:951424.
33. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ et al. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1194-1202.
34. Wagner J, Langlois F, Lim DST et al. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:805.
35. Koraćević G, Stojanović M, Petrović S et al. Cushing's syndrome, a risk factor for venous thromboembolism is a candidate for guidelines. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(2):123-128.
36. Majoor CJ, Sneeuvoet MM, de Kievit A et al. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):716-723.

Постъпил за печат: 10.12.2024 г.

Submitted: 10.12.2024

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Добромир Танев, дм
тел. (02) 932 32 32
e-mail: dobri_tanev@yahoo.com

✉ Correspondence address:

Dobromir Tanev, MD, PhD,
tel. (02) 932 32 32
e-mail: dobri_tanev@yahoo.com

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на **рецензиране** (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и **декларира, че материалът не е публикуван досега**, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларация от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка. Задължително е декларирането на конфликт на интереси, както и наличие на финансова обвързаност на изследването и провеждащите го институции.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-4000	200-300	30
Обзор	3000-5000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания.

Оригиналните научни статии имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заключение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заключение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин:

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации** от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

– При цитиране на **електронни публикации**, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al.").

Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници. При цитиране на български източници след изписването на източника на кирилица същият се изписва и на латиница, като заглавието се превежда на английски, а имената на авторите и на изданията или издателствата се транскрибират (напр. *Bulg. sp. psihiatr.* или *Med. i fizk.*).

Илюстративният материал (таблици, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

Мерните единици следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на организационния секретар.