

# ВЛИЯНИЕ НА НИВАТА НА ХЕМОГЛОБИНА, СУЕ И CRP ВЪРХУ КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ, СВЪРЗАНО СЪС ЗДРАВЕТО, ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

С. Нейчева<sup>1</sup>, Е. Насева<sup>2</sup>, З. Баталов<sup>3</sup>, Р. Каралилова<sup>3</sup>, З. Рамшева<sup>4</sup>, К. Рамшев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Отделение по ревматология, Военномедицинска академия, МБАЛ – София

<sup>2</sup>Факултет по обществено здраве "Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн", Медицински университет – София

<sup>3</sup>Клиника по ревматология, УМБАЛ "Каспела", Медицински университет – Пловдив

<sup>4</sup>Централна клинична лаборатория, Военномедицинска академия, МБАЛ – София

<sup>5</sup>Клиника "Интензивна терапия", Военномедицинска академия, МБАЛ – София

## INFLUENCE OF HEMOGLOBIN LEVELS, ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE AND C-REACTIVE PROTEIN ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

S. Neycheva<sup>1</sup>, E. Naseva<sup>2</sup>, Z. Batalov<sup>3</sup>, R. Karalilova<sup>3</sup>, Z. Ramsheva<sup>4</sup>, K. Ramshev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

<sup>2</sup>Faculty of Public Health "Prof. Tzecomir Vodenitcharov, MD, DSc", Medical University – Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Rheumatology, UMHA "Kaspela", Medical University – Plovdiv

<sup>4</sup>Central Clinical Laboratory, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

<sup>5</sup>Clinic of Intensive Care, Military Medical Academy, MHAT – Sofia

**Резюме.** Връзката между лабораторните показатели и качеството на живот, свързано със здравето, сред общата популация е изследвана и описвана в редица проучвания. Данните относно пациенти с ревматоиден артрит обаче са ограничени. Целта на настоящото проучване е да се проследи как нивата на хемоглобина и възпалителните маркери (скорост на утаяване на еритроцитите, С-реактивен протеин) влияят върху качеството на живот, свързано със здравето, при пациенти с ревматоиден артрит. **Материал и методи:** Проведено е ретроспективно, обсервационно, кохортно проучване, включващо 179 пациенти с ревматоиден артрит. Лабораторните показатели се изследват рутинно при започване на терапия, на 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. Качеството на живот, свързано със здравето, се оценява с помощта на SF-36. Корелацията между лабораторните показатели и домейните на качеството на живот, свързано със здравето, е оценена с корелационен коефициент на Спирман (ρ). **Резултати:** В началото на лечението CYE и CRP показват положителна корелация с VAS за активността на заболяването, оценена както от пациентите, така и от лекарите, като силата на тази връзка нараства с времето. На 12-ия и 24-тия месец се установява отрицателна корелация със SF-36 домейните. Хемоглобинът е в отрицателна връзка единствено с VAS, оценена от лекаря, като с увеличаване продължителността на лечението се установяват повече положителни връзки с домейните на SF-36. **Заключение:** Изследваните лабораторни показатели показват корелация с качеството на живот, свързано със здравето. Силата на тези взаимоотношения нараства по време на лечението и е най-изразена на 24-тия месец след неговото започване.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, качество на живот, свързано със здравето, CRP, ESR

**Abstract.** The association between laboratory parameters and health-related quality of life (HRQoL) among general population has been previously explored. However, limited data are available for rheumatoid arthritis (RA) patients. The aim of the present study is to explore how hemoglobin levels and inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein) influence HRQoL of RA patients. **Materials and Methods:** A total of 179 RA patients have been treated at two hospitals (Military Medical Academy UMHA Sofia and UMHA "Kaspela" EAD, Plovdiv) between October 2014 and May 2017. The patient data were retrospectively collected. ESR, CRP, WBC, and Hb were tested at baseline, 6, 12, and 24 months after treatment initiation as routine disease activity (DA) measures. Eight domains of SF-36 were calculated to assess HRQoL as well as visual-analogue scales (VAS) for DA assessed by the patient, and the physician. To assess the correlation between laboratory parameters and domains of HRQoL, Spearman's rank correlation coefficient (ρ) was used. **Results:** At baseline ESR showed a positive correlation (increased ESR and high DA) to VAS DA measured both by patients and physicians, and its strength increases with the time. Moreover, a negative correlation to SF-36 domains was observed at 12 and 24 months follow-up: the increased ESR was related to lower HRQoL. Similarly, CRP showed positive correlation to VAS DA measured both by patients and physicians at baseline with increased strength at 24 months follow-up, as well as negative associations to all SF-36 domains. Hemoglobin was negatively related only to VAS measured by the physicians and with the increase of treatment duration more correlations were observed: positive associations to SF-36 domains (higher Hb levels and higher HRQoL). **Conclusion:** The explored laboratory parameters are related to HRQoL. The strength of the relationships increases during treatment and is strongest after 24 months of its initiation.

**Key words:** rheumatoid arthritis, health-related quality of life, CRP, ESR

## ВЪВЕДЕНИЕ

Ревматоидният артрит (РА) е системно имуномедирано заболяване, което се характеризира с хронично ставно и системно възпаление. Високата болестна активност на заболяването се свързва с влошено качество на живот и ранна инвалидизация. Отразявайки патогенезата на заболяването, при пациентите с РА често се срещат отклонения в лаборатор-

ните показатели скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), С-реактивен протеин (CRP) и ниво на хемоглобин (Hb).

СУЕ и CRP са двата най-чести неспецифични лабораторни параметъра, които отразяват наличен възпалителен процес. Те участват в редица скали за оценка на болестна активност като Disease Activity Score 28-ESR (DAS28-ESR) и Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP), както и Simplified Disease Activity Index

(SDAI) при ревматоиден артрит [1]. Тези два показателя са включени също в 2010 EULAR/ACR класификационните критерии за ревматоиден артрит [2].

CUE е скоростта, с която еритроцитите преминават през плазмата във вертикална епруветка. Много фактори биха могли да окажат влияние като размер, форма и брой на червените кръвни клетки (еритроцити), както и други плазмени съставки като имуноглобулини. Повишени нива на CUE могат да се дължат на системен или локален възпалителен процес, неоплазма, затлъстяване, нефрозен синдром, терминална бъбречна недостатъчност, инфекция, тъканна увреда и други. Стойностите на CUE се увеличават с възрастта, както и са леко по-високи при жените в сравнение с мъжете. От друга страна, редица фактори като кахексия, сърдечна недостатъчност, екстремна левкоцитоза могат да доведат до фалшиво ниски стойности на този показател [3].

CRP е острофазов реактант от семейството на протеини, наречени пентраксини. Той не е просто маркер за възпаление или инфекция, а имунен регулатор, който играе важна роля в защитните механизми на гостоприемника срещу инфекциозни агенти [4]. Участва и в патогенетичните пътища при РА. Произвежда се основно от хепатоцитите под действие на IL-6 [5], но се експресира и от гладкомускулни клетки, макрофаги, ендотелни клетки, лимфоцити и адипоцити [6]. Свързването на CRP с имуноглобулин Fc gamma receptors (FcγR) стимулира производството на провъзпалителни цитокини [7]. Няма стандартизирани референтни граници или мерни единици за този показател и те варират при различните лаборатории в зависимост от ползваните реактиви [8]. За използваните от нас лаборатории референтните стойности са 0-5 ml/L.

В синовията при пациенти с РА има повишен синтез на провъзпалителни цитокини, които стимулират производството на CRP от черния дроб [9]. Редица проучвания демонстрират връзка между повишаването на CUE и CRP и рентгенологичните и функционалните промени при РА [10, 11]. Няколко проучвания при пациенти с ранен РА докладват, че повишените нива на CRP изходно корелират с бърза рентгенологична прогресия и ставна деструкция в рамките на 1 година [10, 12, 13]. Някои автори не установяват връзка между възрастта, продължителността на заболяването, CUE и CRP [14].

Високото CRP се асоциира с повишен сърдечносъдов риск, диабет, метаболитен синдром, белодробни заболявания и депресия. Именно тези заболявания често се срещат при РА [15]. Лекостепенно повишение на серумните нива се наблюдава при затлъстяване, диабет тип 2, заседнал начин на живот [16].

Анемичният синдром е честа проява на активния ревматоиден артрит, който се асоциира с влошено качество на живот. СЗО дефинира анемичния синдром като стойности на Hb < 120 g/L за жени и < 130 g/L за мъже [18].

Връзката между анемията и хроничното възпаление е добре известна. Дължи се на съкратена преживяемост на еритроцитите, патологична желязна хомеостаза, индуцирана от хепсидин, и намален отговор към еритропоетин. Цитокините също имат директен цитотоксичен ефект върху еритропоетина [19]. Хепсидинът, под действие на TNF-α и IL-6, може да индуцира функционална желязна недостатъчност. Тя се изразява в намалена интестинална резорбция на желязо, задържане на желязото в ретикулоендотелната система.

За оценка на качеството на живот, свързано със здравето, при пациенти с РА често се прилага въпросникът SF-36. Той е разработен в началото на 80-те години на XX век като кратка анкета, попълвана от пациента, и съдържа 36 въпроса. Чрез тях се оценява възприятието на пациентите за тяхното лично здраве и психосоматичен статус. На базата на тези въпроси се конструират осем скали, измерващи различни аспекти на качеството на живот, свързано със здравето (наречени домейни): ограничение във физическата активност, вкл. ходене и обличане/физическа функция (PF); ограничение в обичайните дневни активности, вкл. в работата, поради физическото здраве (RP), ограничение в обичайните дневни активности, вкл. в работата, поради емоционални проблеми (RE), енергия/умора – виталност (VT), телесна болка (BP), общо здраве (GH), социална функционалност (SF) и ментално здраве (MH). Стойностите на скалата варират от 0 до 100, като по-високите изразяват по-добро качество на живот, свързано със здравето [20].

VAS скалата е част от цялостната оценка на пациентите с ревматоиден артрит. Включва глобална оценка на лекаря за активността на болестта и глобална оценка на болния за силата на болката и активността на болестта. Представлява хоризонтална линия, дълга 10 cm, в единия край на която е отразено „няма проблем или затруднение/няма болка“, а в другия край има описание „сериозни проблеми или затруднения/силна болка“. Пациентите/лекарят поставят вертикална черта върху линията, която отразява субективното чувство за състоянието на болния в момента. Стойностите варират от 0 до 100, като по-високите се свързват с по-висока болестна активност, по-нисък функционален капацитет и респективно влошено качество на живот [21].

Връзката на лабораторни показатели с качеството на живот, свързано със здравето, е изследвана при общата популация. За пациенти с РА обаче няма достатъчно данни. Целта на

настоящата публикация е да се проследи как скоростта на утаяване на еритроцитите, С-реактивният протеин и нивата на Hb влияят върху качеството на живот, свързано със здравето, при пациенти с РА.

Познаването на причината за повишените фактори на възпаление (СУЕ и CRP) и анемичния синдром при пациентите с възпалително-ставни заболявания, в това число ревматоиден артрит, е важно за общата медицинска практика. Това би предотвратило провеждане на ненужни изследвания, необоснован прием на бактериостатични/бактерицидни медикаменти и би допринесло за започване на навременно патогенетично лечение.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведохме ретроспективно обсервационно кохортно проучване, включващо 179 пациенти със серопозитивен РА. Използвахме базата данни на Отделението по ревматология към ВМА, МБАЛ – София, както и на Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив. Пациентите изпълняват ACR/EULAR 2010 класификационни критерии за заболяването [22]. СУЕ, CRP и Hb са измервани изходно (при 179 пациенти), на 6-и (при 179 пациенти), 12-и (при 175 пациенти) и 24-ти месец (при 142 пациенти) след започване на терапията като стандартни показатели за оценка на болестна активност. Използвани са осем домейна на SF-36 за оценка на качество на живот (HRQoL), както и visual-analogue scales (VAS) за оценка на болестна активност при пациенти с РА. Характеристиките на пациентите са описани в друга публикация [23].

Дизайнът на проучването е в съответствие с Декларацията от Хелзинки. Медицинската етична комисия към ВМА – София (Протокол № 4/14.10.2022), както и Медицинската етична комисия към УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив (Протокол № 23Б/12.09.2022), одобриха процеса на анонимно събиране на пациентски данни. Всички участници в проучването са третирани според препоръките, отразени в “Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance”, одобрени от Световната здравна организация (СЗО).

Определянето на СУЕ е оценено по конвенционален метод на Westergren, при който кръвта се смесва с натриев цитрат като антикоагулант. Лабораторният персонал калибрира апарата два пъти дневно за контрол на качеството.

**Статистически методи.** За оценка на корелацията между лабораторните показатели и домейните на качеството на живот, свързано със здравето, използвахме корелационния ко-

ефициент  $\rho$  ( $\rho$ ,  $\rho$ ) на Спирман. За оценка на силата на връзката приложихме класификацията: под 0,3 – слаба; между 0,3 и 0,5 – умерена; между 0,5 и 0,7 – значителна; между 0,7 и 0,9 – силна; над 0,9 – много силна. Анализът е осъществен с IBM SPSS v.29.

## РЕЗУЛТАТИ

CRP и СУЕ са в норма изходно съответно при  $n = 50$  (27,9%) и  $n = 88$  (49,2%) от болните, които наблюдавахме (табл. 1), въпреки високата болестна активност, оценена чрез DAS28-СУЕ. При 129 (72,1%) пациенти CRP е над референтните стойности, докато СУЕ е повишена при 91 (50,8%) от проследените болни.

**Таблица 1. Стойности на острофазовите показатели изходно и през отделните периоди на проследяване**

|          |          | CRP |      | СУЕ |      |
|----------|----------|-----|------|-----|------|
|          |          | n   | %    | n   | %    |
| Изходно  | норма    | 50  | 27.9 | 88  | 49.2 |
|          | повишено | 129 | 72.1 | 91  | 50.8 |
| 6 месец  | норма    | 78  | 43.6 | 134 | 74.9 |
|          | повишено | 101 | 56.4 | 45  | 25.1 |
| 12 месец | норма    | 117 | 66.9 | 150 | 85.7 |
|          | повишено | 58  | 33.1 | 25  | 14.3 |
| 24 месец | норма    | 90  | 63.4 | 122 | 85.9 |
|          | повишено | 52  | 36.6 | 20  | 14.1 |

Ниски стойности на Hb имат изходно  $n = 45$  (25,1%), табл. 2. Показателят е в норма при  $n = 134$  (74,9%) пациенти. Изходно по-ниските нива на Hb се свързват с по-високи маркери на възпаление, като разликата е статистически значима (табл. 3).

**Таблица 2. Промени в стойностите на Hb изходно, на 6-и, 12-и и 24-ти месец от началото на лечението**

|          |       | Hb  |      |
|----------|-------|-----|------|
|          |       | n   | %    |
| Изходно  | ниско | 45  | 25.1 |
|          | норма | 134 | 74.9 |
| 6 месец  | ниско | 26  | 14.5 |
|          | норма | 153 | 85.5 |
| 12 месец | ниско | 23  | 13.1 |
|          | норма | 152 | 86.9 |
| 24 месец | ниско | 6   | 4.2  |
|          | норма | 136 | 95.8 |

**Таблица 3. Връзка между нивата на хемоглобин и острофазовите показатели**

|       | Нисък Hb |      |       | Hb в норма |      |       | p     |
|-------|----------|------|-------|------------|------|-------|-------|
|       | Медиана  | IQR  |       | Медиана    | IQR  |       |       |
| СУЕ 0 | 33.0     | 25.0 | 42.0  | 28.0       | 17.0 | 38.0  | 0.007 |
| CRP 0 | 10.50    | 7.40 | 16.20 | 8.00       | 4.20 | 12.50 | 0.026 |

В хода на лечение, с понижаване на болестната активност и подобряване на функционалния капацитет на болните и качеството на живот, се наблюдава намаление на пациентите с анемичен синдром (табл. 2).

В началото на лечението СУЕ показва положителна корелация с VAS за активност на заболяването, оценена както от пациентите, така и от лекарите, като силата на тази връзка нараства с времето, табл. 4 и 5. Освен това на 12-ия и 24-тия месец се наблюдава отрицателна корелация с домейните на SF-36 – повишената СУЕ е свързана с по-ниско качество на живот, свързано със здравето, табл. 6 и 7. По сходен

начин CRP показва положителна корелация с VAS за активност на заболяването, оценена от пациентите и лекарите в началото (табл. 4 и 5), като силата на връзката се увеличава на 24-тия месец (табл. 7), както и отрицателна корелация с всички домейни на SF-36.

Хемоглобинът е в отрицателна връзка единствено с VAS, оценена от лекаря, като с увеличаване продължителността на лечение то се установяват повече корелации – положителни връзки с домейните на SF-36 (по-високи нива на Hb и по-високо HRQoL). Изходно Hb и DAS28 имат слаба отрицателна корелация (Спирман  $\rho = 0,214$ ).

**Таблица 4. Връзка между параметрите на 0 месец**

| N = 179 | Месец 0 | PF     | RP     | RE     | VT     | MH    | SF     | BP     | GH     | VAS пациент | VAS лекар |
|---------|---------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------------|-----------|
| СУЕ     | rho     | -0.162 | -0.113 | -0.124 | -0.047 | 0.107 | -0.080 | -0.105 | -0.005 | 0.357       | 0.335     |
|         | p       | 0.030  | 0.132  | 0.099  | 0.531  | 0.153 | 0.286  | 0.163  | 0.948  | 0.000       | 0.000     |
| Hb      | rho     | 0.100  | 0.082  | 0.113  | 0.102  | 0.040 | 0.031  | 0.103  | 0.060  | -0.240      | -0.107    |
|         | p       | 0.182  | 0.276  | 0.132  | 0.174  | 0.591 | 0.680  | 0.169  | 0.427  | 0.001       | 0.154     |
| CRP     | rho     | 0.003  | 0.038  | 0.053  | 0.059  | 0.103 | -0.005 | 0.019  | 0.142  | 0.127       | 0.164     |
|         | p       | 0.967  | 0.615  | 0.483  | 0.430  | 0.064 | 0.945  | 0.796  | 0.057  | 0.090       | 0.028     |

**Таблица 5. Връзка между параметрите на 6 месец**

| N = 179 | Месец 6 | PF     | RP     | RE     | VT     | MH    | SF     | BP     | GH    | VAS пациент | VAS лекар |
|---------|---------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------------|-----------|
| СУЕ     | rho     | -0.127 | -0.066 | -0.013 | -0.003 | 0.032 | -0.004 | -0.031 | 0.022 | 0.346       | 0.307     |
|         | p       | 0.090  | 0.379  | 0.864  | 0.970  | 0.671 | 0.958  | 0.682  | 0.772 | 0.000       | 0.000     |
| Hb      | rho     | 0.181  | 0.153  | 0.036  | 0.200  | 0.123 | 0.102  | 0.053  | 0.164 | -0.229      | -0.079    |
|         | p       | 0.015  | 0.042  | 0.632  | 0.007  | 0.100 | 0.173  | 0.484  | 0.028 | 0.002       | 0.292     |
| CRP     | rho     | 0.073  | 0.084  | 0.086  | 0.165  | 0.200 | 0.138  | 0.137  | 0.178 | 0.023       | 0.095     |
|         | p       | 0.328  | 0.263  | 0.251  | 0.027  | 0.007 | 0.066  | 0.068  | 0.017 | 0.758       | 0.204     |

**Таблица 6. Връзка между параметрите на 12 месец**

| N = 175 | Месец 12 | PF     | RP     | RE     | VT     | MH     | SF     | BP     | GH     | VAS пациент | VAS лекар |
|---------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------|-----------|
| СУЕ     | rho      | -0.297 | -0.220 | -0.167 | -0.204 | -0.138 | -0.213 | -0.316 | -0.226 | 0.379       | 0.349     |
|         | p        | 0.000  | 0.003  | 0.027  | 0.007  | 0.068  | 0.005  | 0.000  | 0.003  | 0.000       | 0.000     |
| Hb      | rho      | 0.225  | 0.236  | 0.172  | 0.180  | 0.114  | 0.163  | 0.166  | 0.253  | -0.276      | -0.197    |
|         | p        | 0.003  | 0.002  | 0.023  | 0.017  | 0.132  | 0.031  | 0.028  | 0.001  | 0.000       | 0.009     |
| CRP     | rho      | -0.325 | -0.236 | -0.210 | -0.201 | -0.115 | -0.170 | -0.254 | -0.257 | 0.273       | 0.279     |
|         | p        | 0.000  | 0.002  | 0.005  | 0.008  | 0.130  | 0.025  | 0.001  | 0.001  | 0.000       | 0.000     |

**Таблица 7. Връзка между параметрите на 24 месец**

| N = 142 | Месец 24 | PF     | RP     | RE     | VT     | MH     | SF     | BP     | GH     | VAS пациент | VAS лекар |
|---------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------|-----------|
| СУЕ     | rho      | -0.361 | -0.351 | -0.299 | -0.358 | -0.323 | -0.457 | -0.487 | -0.361 | 0.463       | 0.454     |
|         | p        | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000       | 0.000     |
| Hb      | rho      | 0.321  | 0.335  | 0.300  | 0.441  | 0.384  | 0.364  | 0.298  | 0.357  | -0.209      | -0.125    |
|         | p        | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.012       | 0.137     |
| CRP     | rho      | -0.504 | -0.444 | -0.306 | -0.466 | -0.393 | -0.503 | -0.509 | -0.517 | 0.599       | 0.635     |
|         | p        | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000  | 0.000       | 0.000     |



## ОБСЪЖДАНЕ

Известно е, че качеството на живот при пациентите с възпалително-ставни заболявания е по-ниско от това при общата популация, като редица фактори оказват своето влияние [24]. В настоящата публикация си поставихме за цел да изучим връзката между 3 лабораторни параметъра и качеството на живот, свързано със здравето, при пациенти с РА, проследени 24 месеца.

СУЕ и CRP за полезни биомаркери за диагноза и оценка на болестна активност при пациентите с ревматоиден артрит [25]. Високите нива на тези показатели често, но не винаги корелират с тежестта на ставното възпаление. J. Кау и сътр. съобщават, че в кохорта с голям брой пациенти с висока болестна активност на РА, оценена чрез CDAI, повече от половината имат нормални нива на CRP [26]. Други автори също наблюдават, че СУЕ и CRP слабо корелират със субективните показатели за оценка на активността на РА като умора, болка и сутрешна скованост, докладвана от пациентите [27]. A. Ратгеу и сътр. наблюдават, че при 60% от пациентите в ремисия СУЕ е нормална [28].

Въпреки ниската си специфичност и сензитивност СУЕ и CRP участват във всички скали за оценка на болестната активност при пациентите с ревматоиден артрит. Те са ключови предиктори за прогнозата на заболяването и основни маркери за проследяване на ефекта от лечението. Предишни проучвания, изучаващи корелацията на синовиалното възпаление, оценено хистологично, със СУЕ и CRP, показват, че чувствителността на възпалителните биомаркери е съответно 71,3% и 64,1% [29]. Ние установяваме, че CRP и СУЕ са в норма изходно съответно при  $n = 50$  (27,9%) и  $n = 88$  (49,2%) от болните въпреки високата болестна активност, оценена чрез DAS28.

Нашите наблюдения установяват, че в началото на лечението СУЕ и CRP показват положителна корелация с VAS, като силата на тази връзка нараства с времето. Освен това се наблюдава отрицателна корелация с домейните на SF-36.

Редица автори отбелязват за връзката между лабораторни показатели и болестната активност при пациентите с ревматоиден артрит, установявайки положителни корелации с показатели като хемоглобин, левкоцити, тромбоцити [30-32].

Редица изследователи докладват, че анемичният синдром може да бъде маркер за висока болестна активност и тежест на заболяването [33-35]. Наблюдаваме, че ниски стойности на Hb имат изходно  $n = 45$  (25,1%). Wolf и сътр. установяват анемичен синдром при 31,5% от пациентите с РА, което е три пъти повече, отколкото в общата популация [36].

От друга страна, част от конвенционалните болест-модифициращи антиревматични средства (кБМАРС), използвани за потискане на болестната

активност, могат да доведат до анемичен синдром. Метотрексатът е синтетичен антифолат, използван за лечение на автоимунните ревматологични заболявания в ниски дози [37]. Инхибирайки редица ензими от метаболитния път за синтез на фолиева киселина, метотрексатът блокира пуриновия и пиримидиновия синтез, водейки до нарушена ДНК репликация и клетъчна пролиферация. Тъканите с висок клетъчен turnover са най-чувствителни към цитотоксичния ефект на метотрексата, който е в основата на терапевтичната му ефективност като химиотерапевтик, но е и причината за многото странични реакции като микозит, косопад и цитопении [38]. Честотата на хематологична токсичност на метотрексат е около 2-4% [39].

Сред пациентите, които проследихме,  $n = 133$  (74,3%) приемат метотрексат. Изключени са други причини за анемичен синдром, като инфекции, неоплазми, други хронични придружаващи заболявания и прием на други медикаменти. Ниските нива на показателя се свързват основно с активността на ревматоидния артрит. Не установихме влияние на метотрексат върху показателя. Понижаване на болестната активност от биологичните болест-модифициращи антиревматични средства води до повишаване стойностите на хемоглобина въпреки продължаващата терапия с метотрексат. Хие и сътр. също наблюдават, че концентрациите на Hb са по-ниски при пациентите с активно заболяване в сравнение с тези, при които е постигната ремисия на РА [40].

G. Smirnova изследва връзката между нивата на хемоглобин и болестната активност при пациенти с ревматоиден артрит. 57 (64%) от наблюдаваните от нея болни са с анемичен синдром. Авторката установява статистически значима негативна корелация между нивата на хемоглобин и болестната активност, оценена чрез брой болезнени, оточни стави, DAS28, VAS и давност на заболяването [19]. Подобно на нея ние също регистрираме, че стойностите на хемоглобин са в отрицателна връзка с VAS, оценена от лекаря. С увеличаване продължителността на лечението се установяват повече корелации – положителни връзки с домейните на SF-36 (по-високи нива на Hb и по-високо HRQoL).

Засилващите се във времето връзки между четирите лабораторни показателя и качеството на живот, свързано със здравето, вероятно се дължат на прилаганата терапия.

## СИЛНИ И СЛАБИ СТРАНИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Една от слабостите на проучването е оценката на двата пола заедно. Известно е, че женският пол има по-висока СУЕ и по-нисък хемоглобин, но също така и по-ниско качество на живот, свързано със здравето. Поради това смятаме, че тези полови различия не влияят на изводите в настоящия анализ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хемоглобинът, С-реактивният протеин и скоростта на утаяване на еритроцитите са не само показатели за болестна активност, но и надежден предиктор за ремисия на заболяването, корелирайки с качеството на живот при пациентите с ревматоиден артрит. Често в общата медицинска практика отклоненията в параклиничните показатели погрешно се интерпретират и лекуват като инфекция, независимо от наличното активно възпалително-ставно заболяване. Насоченото патогенетично лечение на ревматоидния артрит не само води до постигане на ремисия или ниска болестна активност, но и до нормализиране на лабораторните показатели при огромен процент от болните.

### Библиография

1. Anderson J, Caplan L, Yazdany J et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:640–647. doi: 10.1002/acr.21649.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–2581. doi: 10.1002/art.27584.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448–454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.
4. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* 2013;56:131–42. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0.
5. Castell JV et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242:237–9. doi: 10.1016/0014-5793(89)80476-4.
6. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
7. Newling M et al. C-Reactive protein promotes inflammation through FcγR Induced glycolytic reprogramming of human macrophages. *J Immunol* 2019;203:225–35. doi: 10.4049/jimmunol.1900172.
8. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an „elevated“ C-reactive protein level? *Ann Intern Med*. 2015;163:326. doi: 10.7326/L15-5126.
9. Emery P, Gabay C, Kraan M et al. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. 2007;27:793–806. doi: 10.1007/s00296-007-0357-y.
10. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Jul;27(9):793–806. doi: 10.1007/s00296-007-0357-y. Epub 2007 May 16.
11. Dixey J, Solymosy C, Young A; Early RA Study. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl*. 2004 Mar;69:48–54.
12. Ally MMTM et al. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:183653. doi: 10.1155/2013/183653.
13. Curtis JR et al. Predicting risk for radiographic damage in rheumatoid arthritis: comparative analysis of the multi-biomarker disease activity score and conventional measures of disease activity in multiple studies. *Curr Med Res Opin*. 2019;1–11. doi: 10.1080/03007995.2019.1585064.
14. Walsh L, Davies P, McConkey B. Relationship between erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1979 Aug;38(4):362–3. doi: 10.1136/ard.38.4.362.
15. Pope E, Ernest H, Choy. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005>.
16. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med*. 2006 Feb;119(2):166.e17–28. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.057.
17. Bloxham E, Vagadia V, Scott K et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J*. 2011 Sep;87(1031):596–600. doi: 10.1136/pgmj.2011.117507.
18. Neufeld LM, Larson LM, Kurpad A et al. Hemoglobin concentration and anemia diagnosis in venous and capillary blood: biological basis and policy implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Aug;1450(1):172–189. doi: 10.1111/nyas.14139. Epub 2019 Jun 23.
19. Smirnova G. Relação entre o nível de hemoglobina e a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide [The relationship between hemoglobin level and disease activity in patients with rheumatoid arthritis]. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Nov-Dec;54(6):437–40. Portuguese. doi: 10.1016/j.rbr.2014.06.002.
20. Hooker SA. SF-36. In: Gellman, M.D., Turner, J.R. (eds). *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY, 2013. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_1597](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_1597).
21. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Preliminary evaluation of a visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1261–6.
22. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5–9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279.
23. Neycheva S, Naseva E, Batalov Z et al. A. Factors for adherence to a biological treatment in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 2023, 43(7):1287–1296. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05327-0>.
24. Stoiilova S, Taneva D, Geneva-Popova M et al. Influence of socio-demographic factors on health-related quality of life in patients with inflammatory joint diseases. *BMC Rheumatol*. 2025 Aug 8;9(1):97. doi: 10.1186/s41927-025-00550-7.
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1580–1588.
26. Kay J, Morgacheva O, Messing SP et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16: R40.
27. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26: 814–819.
28. Parrey A, Koka M, Ismail M. Correlation between Quality of Life and Erythrocyte Sedimentation Rate with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2024;20(5):563–568. doi: 10.2174/0115733971276855231208103527.
29. Orr CK, Najm A, Young F et al. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med*. 2018;5:185. doi: 10.3389/fmed.2018.00185.
30. Işık M, Şahin H, Hüseyin E. New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol*. 2014 Dec;1(4):144–146. doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.140023.
31. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H et al. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016 Nov;19(11):1078–1082. doi: 10.1111/1756-185X.12805.
32. Chandrashekara S, Rajendran A, Bai Jaganath A, Krishnamurthy R. Neutrophil-lymphocyte ratio, pain perception, and disease activity score may serve as important predictive markers for sustained remission in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2015 Dec 30;67(3):109–15. doi: 10.4081/reumatismo.2015.838.
33. Furst DE, Chang H, Greenberg JD et al. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27, 560–566.
34. Borah DJ. Anemia in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *JK Science. Journal of Medical Education & Research*, 2007, 9:120–122.
35. Peeters HR et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*. 1996, 55, 162–168.
36. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1516.
37. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 May;39(5):723–31.
38. Rajnic P, Kellner VS, Kellner A et al. The Hematologic Toxicity of Methotrexate in Patients with Autoimmune Disorders. *J Neoplasms*. 2017, 2:1.
39. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996 Feb;39(2):272–6. doi: 10.1002/art.1780390214.
40. Xue L, Tao L, Sun H et al. Association between blood PLT and RBC related indices and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of General Medicine*. 2022;15:573–581. doi:10.2147/IJGM.S351505

✉ Адрес за кореспонденция:  
Д-р Стефка Нейчева  
e-mail: stneicheva@yahoo.com