

VILNIUS UNIVERSITY

**VILNIUS UNIVERSITY INSTITUTE OF EXPERIMENTAL AND
CLINICAL MEDICINE**

Dalia Miltinienė

**THE PREVALENCE OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES IN
VILNIUS, LITHUANIA**

Summary of the Doctoral Thesis

**Biomedical sciences, medicine (07 B),
Skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system (B 580)**

Vilnius, 2009

The thesis was prepared during the period of 2003 – 2009 at the Vilnius University Institute of Experimental and Clinical Medicine

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Habil. **Algirdas Venalis** (Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

Scientific Consultant:

Ass. Prof. Dr. **Jolanta Dadonienė** (Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

The thesis will be defended at the Medical Research Council of Vilnius University:

Chairman

Ass. Prof. Dr. **Irena Butrimienė** (Vilnius University, Biomedical sciences, medicine–07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

Members:

Ass. Prof. Dr. **Žemyna Milašauskienė** (Kaunas University of Medicine, Biomedical sciences, public health – 10B)

Ass. Prof. Dr. **Kęstutis Žagminas** (Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B)

Dr. **Danutė Povilėnaitė** (The State Medicines Control Agency at Ministry of Health of the Republic of Lithuania, Biomedical sciences, medicine – 07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

Dr. **Alma Čypienė** (Institute of Experimental and Clinical Medicine of Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

Oponents:

Prof. Dr. Habil. **Dalia Pangonytė** (Kaunas University of Medicine, Biomedical sciences, Medicine – 07B, skeleton, muscle, rheumatology, locomotor system – B580)

Ass. Prof. Dr. **Vytautas Kasiulevičius** (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 07B, family medicine – B720)

The thesis will be defended at the open session of the Medical Research Council on June 4, 2009, at 14 o'clock in the Conference Hall of the Institute of Experimental and Clinical Medicine of Vilnius University.

Address: Žygimantų str. 9, LT-01102, Vilnius, Lithuania

The summary of the doctoral thesis was sent on April , 2009.

The thesis in full text is available in the Library of Vilnius University (Universiteto str. 3, LT-01122, Vilnius, Lithuania) and in the Library of the Institute of Experimental and Clinical Medicine of Vilnius University (Žygimantų str. 9, LT-01102, Vilnius, Lithuania)

VILNIAUS UNIVERSITETAS

**VILNIAUS UNIVERSITETO EKSPERIMENTINĖS IR KLINIKINĖS
MEDICINOS INSTITUTAS**

Dalia Miltinienė

UŽDEGIMINIŲ REUMATINIŲ LIGŲ PAPLITIMAS VILNIAUS MIESTE

Daktaro disertacijos santrauka

**Biomedicinos mokslai, medicina (07 B),
Skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas (B 580)**

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2003 – 2009 metais Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institute

Mokslinis vadovas:

Prof. habil.dr. **Algirdas Venalis** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

Konsultantė:

Doc. dr. **Jolanta Dadonienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

Doc. dr. **Irena Butrimienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

Nariai:

doc. dr. **Žemyna Milašauskienė** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, visuomenės sveikata – 10B)

doc. dr. **Kęstutis Žagminas** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B)

dr. **Danutė Povilėnaitė** (Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

dr. **Alma Čypienė** (Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

Oponentai:

prof. habil. dr. **Dalia Pangonytė** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, skeletas, raumenų sistema, reumatologija, judėjimas – B580)

doc. dr. **Vytautas Kasiulevičius** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B, šeimos medicina – B720)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2009m. birželio mėn. 4d. 14 val. Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos instituto salėje.

Adresas: Žygimantų g. 9, LT-01102, Vilnius.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2009m. balandžio d.

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto ir VU Eksperimentinės ir klinikinės medicinos instituto bibliotekose

Adresai: Universiteto g. 3, LT-01122, Vilnius

Žygimantų g. 9, LT-01102, Vilnius

ABBREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinuclear antibodies
AS	ankylosing spondylitis
CI	confidence intervals
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
NPV	negative predicted value
NspA	non-differentiated spondyloarthropathy
PPV	positive predicted value
PsA	psoriatic arthritis
RA	rheumatoid arthritis
ReA	reactive arthritis
SD	standard deviation
SLE	systemic lupus erythematosus
SpA	seronegative spondyloarthropathies

INTRODUCTION

Millions of people worldwide suffer from bone and joint diseases; it is the main cause of pain and disability having enormous effect on individuals, families and communities. In the developed countries, bone and joint diseases make half of all chronic diseases among people aged above 50. In the nearest future, rheumatic disease morbidity should rapidly increase due to the predicted growth in the number of older people, which will strongly affect financial resources of the states throughout the world. For the above reasons communities of medical people and patients have joined into an international initiative called Bone and Joint Decade. The aim of the Decade is to reduce the burden of the frequent, severe and long-term diseases throughout the world. One of the numerous goals of this Decade is to assess precisely the burden of rheumatic diseases to the society, i.e. to explore the present prevalence and morbidity of the diseases as well as the financial burden.

Rheumatoid arthritis (RA) and seronegative spondyloarthropathies (SpA) are the most common inflammatory rheumatic diseases. Systemic lupus erythematosus (SLE) is the most commonly encountered systemic disease of the connective tissue. The three diseases are chronic, often constantly progressive, stimulating fast impairment of the patient's health, functional disorders, early loss of working capability as well as

disability. Exact calculation of the prevalence of these diseases in general population is necessary in order to better understand clinical, social health and economical relevance of these diseases to the society. Being aware of the part of the population affected by the disease (i.e. being aware of the disease prevalence) we might not only follow the changes in the disease development in the course of time and study the differences of the disease occurrence in different geographical locations or sociodemographic groups, but also make calculations on funds necessary for the cure for this disease.

Scientific Novelty of the Study

No population-based studies of the prevalence of inflammatory rheumatic diseases have been carried out in Lithuania before. Our research is the first research of this kind carried out in Lithuania, and even in Eastern Europe. In our opinion, the obtained results will add to the knowledge of the world's scientists on the prevalence of rheumatic diseases in different regions.

Aim of the Study

The aim of the study was to assess the prevalence of most frequent and socially most significant rheumatic diseases, that is, rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies, and systemic lupus erythematosus in Vilnius city.

Objectives of the Study

1. To develop questionnaires designed for community members suitable for mail and telephone surveys and to test their suitability for the prevalence studies of rheumatic diseases;
2. To determine the prevalence of rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies, and systemic lupus erythematosus in Vilnius city;
3. To compare the obtained results with the data from the database of the rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients as well as with the results of the prevalence studies carried out in other European countries.

Practical Value of the Study

The results of the completed study provide health professionals and the society with new information on the prevalence of inflammatory rheumatic diseases and the number of patients in Lithuania; the results of these researches enable the scientists to fill in the blank spaces in the prevalence “map” of rheumatic diseases and suggest new hypotheses of etiology of these diseases or test the existing ones; the results of this study will help the health care administrators plan finances for the patients’ health care. Moreover, two population-based research methods were developed and tested during the study; the methods will be useful for other researchers working on similar studies.

Statements defended

1. The prevalence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Vilnius is similar to the prevalence numbers stated in the countries of Northern Europe.
2. The prevalence of spondyloarthropathy in Vilnius is higher than prevalence indexes of many other European countries.
3. A telephone survey of randomly selected residents is an optimum way of conducting a prevalence study in Vilnius.

METHODS OF THE STUDY

3 studies were completed in order to measure the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Vilnius city:

1. Calculation of the prevalence of RA and SLE in Vilnius city according to the data of Vilnius RA and SLE patients' database;
2. Population-based study of the prevalence of RA and SLE in Vilnius city by interviewing Vilnius residents by post;
3. Population-based study of the RA and SLE prevalence in Vilnius city by interviewing Vilnius residents by telephone.

Analysis of Vilnius rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus database

Vilnius RA and SLE database was established at the end of 1998. It is comprised of the data on Vilnius city residents having RA and SLE. Lists of people having RA and SLE were made according to the data of every outpatient clinic's rheumatologists and physicians and every two years were supplemented with the data on newly ill people, on those who have moved to other locations or the dead. The patients were included into the database on the basis of the following criteria:

1. Residents of Vilnius city;
2. Over 18 years old;
3. At the time of the survey they meet RA qualification criteria of American College of Rheumatology (ACR) of the year 1987 or SLE qualification criteria of the year 1982.

A permit from Lithuanian Bioethics Committee was obtained for the survey. People from the lists were sent invitations to participate in the survey. Patients who agreed to participate were interviewed and clinically examined by the rheumatologist of the Institute of Experimental and Clinical Medicine at Vilnius University. The patients were examined in different aspects related to the disease (social, demographical status of the subjects, working ability, duration and treatment of the disease and many other matters related to the disease). Some of the subjects who refused to participate in the survey or were unable to come to the survey gave their consent to examine their medical records or contact their attending rheumatologist.

The prevalence study of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (mail survey)

Development and validation of the questionnaire

A questionnaire comprised of 12 questions about any diagnosed rheumatic diseases, symptoms of RA or SLE was developed on the basis of the questionnaires used in similar epidemiological studies in the Western European countries. In order to verify the suitability of this questionnaire for prevalence mail-surveys, persons with SLE and RA as well as controls from the general population were interviewed. Patients with rheumatic diseases were selected from the database of patients with RA and SLE

developed in Vilnius. The controls were randomly selected from the lists provided by the Residents' Register Service (see the population-based study method). All the patients and the controls were interviewed by post.

RA and SLE prevalence study

After receiving a permit of Lithuanian Bioethics Committee to conduct the present study Property Management and Economics Department under the Ministry of Interior was addressed. A Contract of Obtaining Personal Data No. 29 grt-s-8/34 was concluded whereby names and addresses of 10,000 randomly selected Vilnius residents were received from the Residents' Register Service under the Ministry of the Interior. The data were selected on the basis of the following criteria:

1. Random selection;
2. Residents of Vilnius city;
3. Over 20 years old;
4. Data classification by age groups and sex (stratified according to the demographic composition of Vilnius residents).

These 10,000 randomly selected subjects were sent a questionnaire by post together with the explanatory letter. The mail survey was conducted in the years 2002 to 2004. Subjects with positive answers to the questions on RA or SLE were called for the further research. Attempts were made to contact them by telephone. In case of the failure to learn the diagnosis, the subjects were invited for a clinical examination and, if necessary, hand and foot roentgenograms and laboratory analyses were made. For RA diagnosis modified ACR criteria of the year 1987 were used; a patient was qualified to have RA when he met 4 criteria out of 7. The diagnosis of SLE was made according to the revised ACR criteria of the year 1982; in order to confirm the diagnosis a patient had to meet at least 4 criteria out of 11.

Prevalence study of rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies (telephone survey)

Development and validation of the questionnaire

In the study we used the questionnaire developed by a group of French rheumatologists and epidemiologists. The questionnaire was comprised of 33 questions on the signs, symptoms and diagnoses of rheumatic diseases.

The questionnaire was translated into Lithuanian following a standard methodology of forward and backward translation. In order to test the suitability of the questionnaire, it was given to four groups of subjects: to the patients with RA and SpA, to the patients with noninflammatory rheumatic diseases as well as to the controls from the general population. All the patients and the controls were interviewed by telephone. The patients, whose clinical diagnoses were confirmed by qualified rheumatologists, were selected from the tertiary centre of rheumatology and outpatient clinics. Before calling them, each patient's consent to participate in the survey was received. The controls were selected randomly from Vilnius telephone book. The patients and the controls were interviewed by specially trained researchers who were not aware of the diagnoses of the subjects beforehand. After selecting the questions which distinguish patients with RA and SpA from the controls best of all, the questionnaire was shortened to 13 questions.

RA and SpA prevalence study

After training volunteer researchers (nurses) and after announcing the information on the study in local press, from September 1st 2004 until October 31 2004, a telephone survey was conducted in Vilnius. Every 50th number from Vilnius telephone book was called. Any adult person (over 18 years old) answering the telephone was interviewed. If the respondent gave a positive answer to at least one of the first two questions ("Are you at present experiencing, or have you in the past experienced, pain in your joints?" and "Have you or have you had pain in your neck, back or your buttocks?"), the rest 11 questions were asked (the screening phase). If the respondent clearly indicated that he had the diagnosed RA, ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) or chronic reactive arthritis (ReA) and if the answers to the rest of the questions did not contradict to it, clinical examination was not performed.

A rheumatologist contacted all the respondents whose answers enabled to suspect an inflammatory rheumatic disease, but the diagnosis still was not certain. If the diagnosis remained uncertain, or if any doubts remained, the respondents were invited for a physical examination; if necessary, laboratory analysis was carried out as well as hand, foot or sacroiliac joint roentgenograms were made (confirmation phase).

For RA diagnosis ACR criteria of the year 1987 were used; a patient was qualified to have RA when he met at least 4 criteria out of 7. SpA was diagnosed according to European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) criteria of the year 1991. PsA was

diagnosed when the patient met the ESSG criteria of the year 1991 and had psoriasis (there were clear and typical skin or nail changes). The diagnosis of AS was made on the basis of the New York criteria of 1984. Chronic ReA was diagnosed according to ESSG criteria of the year 1991 as well as after determining the relation of the disease to infection.

Statistical analysis of the results

Statistical data analysis was carried out by applying statistics software *SPSS for Windows* (versions 8.0 and 11.5).

Questionnaire validation: Sensitivity and specificity, with 95% confidence intervals, of separate questions and their combinations, as well as questionnaire likelihood ratios were estimated, the predicted positive value (PPV) and the predicted negative value (NPV) of separate questions and their combinations were measured assuming that RA and SpA prevalence among population is 0.5 or 1.0%, and SLE prevalence is 0.01%.

In order to make the questionnaire designed for diagnosing RA and SpA shorter, sets of questions that distinguish the cases of RA and SpA from the controls best of all were determined by applying models of logistic regression. Stability of each model was tested by stepwise “forward” and “backward” regression models, the Hosmer – Lemeshow goodness of fit criterion was used. For the performance evaluation of the sets of the selected questions the *Harrel's c* value (the area under the ROC curve defining the question performance) was used.

Population-based studies: The sample size of the RA and SLE prevalence study (mail survey) was calculated by making an assumption that the prevalence of RA in Vilnius amounts to app. 0.2% (according to the preliminary data of Vilnius RA patients' database which was under construction at that time). The 95% confidence level as well as 0.1% study accuracy was chosen. After adding 30% of the sample size for the unanswered cases, the final sample size was calculated, which was 10,000 residents.

The sample size of the RA and SpA study (telephone survey) was calculated by making an assumption that the likely prevalence of RA and SpA in Vilnius is app. 0.75% (according to the data of RA and SpA prevalence studies of the Northern European countries), and that about 40% of the subjects might refuse to participate in the study (according to literature sources indicating that during telephone surveys the response rate

achieved is on the average 62%). After choosing the 95 percent confidence level and the 0.35% study accuracy, the sample size of 3370 residents was calculated.

After population-based studies were completed, the ratio of positive cases of each disease to all the subjects who agreed to participate in the study as well as confidence intervals (CI) of the ratio were calculated. Confidence intervals were calculated by applying Poisson approximation.

Prevalence indexes standardised by sex and age were calculated. Standardized ratios were calculated according to the distribution of Vilnius population by sex and age as of 1 January 2004. Standardized point estimation of the prevalence of the diseases under consideration among Vilnius population as of 31 December 2004 was calculated by making an assumption that the disease frequency may be modelled by linear combination of Poisson random variables. The latter assumption is natural since the diseases under consideration are rare. Confidence interval for point estimate was calculated by applying approximation of gamma distribution. With the help of the latter approximation fairly conservative strips of the confidence interval are obtained, when the layers of the population assessed are not proportionate to the layers of the sample.

Mean values of various parameters with standard deviations (SD) were calculated. Statistical significance of difference of qualitative data was determined using Chi-square (χ^2) test, difference between means of normally distributed quantitative parameters – using Student's *t* test. Level of significance was chosen $p < 0.05$.

RESULTS

Analysis of Vilnius rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients' database

After the last data update there were data of 1018 patients with RA and 158 patients with SLE in the database. These patients were invited to the interview. 746 patients with suspected RA arrived and were interviewed (response rate of 73.3%). 209 respondents out of all the interviewed people did not meet the criteria for RA; therefore 537 RA cases were confirmed. A 110 more cases of RA were confirmed after checking medical

records of the subjects who did not arrive, searching for information on RA criteria. Thus in total 647 Vilnius city residents with RA were registered in the RA database. Until 31 December 2004, 24 subjects died, for 4 subjects the diagnosis was changed. Therefore as on 31 December 2004 the database contained the data on 619 patients with RA. Average age of the patients is 62.79 years (SD 12.51) it ranges between 23 and 91 years. 85.6% of the patients are women. Average duration of the patients' disease is 14.47 years (SD 9.85). According to this information and taking into consideration that in 2004, 436 607 adult people (over 18 years old) resided in Vilnius, RA prevalence in Vilnius on 31 December 2004 was 0.14% (95% CI 0,13-0,15). RA prevalence among women was 0.22% (95% CI 0.20-0.24), and only 0.05% among men (95% CI 0.04-0.06). Distribution of RA patients by age and sex as well as RA prevalence in age groups is shown in Table 1.

Table 1. The distribution of rheumatoid arthritis patients by age and sex.

Age class (years)	Male		Female		Total	
	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)
18-19	0	0	0	0	0	0
20-29	0	0	8	0.017 (0.007-0.030)	8	0.0087 (0.0038-0.0172)
30-39	1	0.0024 (0.0001-0.013)	15	0.034 (0.019-0.056)	16	0.019 (0.011-0.030)
40-49	6	0.016 (0.006-0.031)	55	0.12 (0.09-0.16)	61	0.073 (0.056-0.093)
50-59	20	0.075 (0.046-0.160)	125	0.34 (0.28-0.40)	145	0.23 (0.19-0.27)
60-69	28	0.14 (0.09-0.20)	159	0.52 (0.45-0.61)	187	0.37 (0.32-0.43)
70-79	29	0.24 (0.16-0.35)	129	0.58 (0.49-0.69)	158	0.46 (0.39-0.54)
80+	5	0.18 (0.06-0.42)	39	0.46 (0.33-0.63)	44	0.39 (0.29-0.53)
Total	89	0.046 (0.037-0.057)	530	0.22 (0.20-0.24)	619	0.14 (0.13-0.15)

158 likely patients with SLE were also invited to the interview. From the establishment of the register until 31 December 2004, 6 patients with SLE died and 8 patients moved to other cities. Out of the rest of the subjects 144 came to the interview, and 155 subjects seemingly having SLE were interviewed (response rate of 79.9%); 39 subjects did not meet the criteria for SLE, thus 76 cases of SLE were confirmed. Average age of the patients was 43.7 (SD 9.3), it ranged from 19 to 77 years; 97.4% of the subjects were women; the disease duration of the patients ranged from 0,2 to 44 years.

Taking into consideration that in 2004, 436 607 adult people (over 18 years old) resided in Vilnius, SLE prevalence in Vilnius as of 31 December 2004 was 0.0174% (95% CI 0.0137-0.0218), or 17.4/100,000 residents. Table 2 demonstrates the distribution of SLE patients by age and sex.

Table 2. The distribution of systemic lupus erythematosus patients by age and sex.

Age class (years)	Male		Female		Total	
	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)
18-19	0	0	2	0.0256 (0.0031-0.0924)	2	0.0128 (0.0015-0.0461)
20-29	1	0.0023 (0.0001-0.0130)	11	0.0230 (0.0115-0.0411)	12	0.0131 (0.0068-0.0229)
30-39	0	0	18	0.0409 (0.0242-0.0646)	18	0.0209 (0.0124-0.0331)
40-49	1	0.0026 (0.0001-0.0150)	14	0.0305 (0.0167-0.0512)	15	0.0179 (0.0100-0.0407)
50-59	0	0	16	0.0431 (0.0246-0.0699)	16	0.0250 (0.0143-0.0407)
60-69	0	0	10	0.0329 (0.0158-0.0605)	10	0.0199 (0.0095-0.0365)
70-79	0	0	3	0.0135 (0.0028-0.0396)	3	0.0088 (0.0018-0.0257)
80+	0	0	0	0	0	0
Total	2	0.001 (0.0001-0.0037)	74	0.0304 (0.0238-0.0381)	76	0.0174 (0.0137-0.0218)

The prevalence study of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (mail survey)

Questionnaire validation

During the questionnaire validation 44 subjects with SLE, 49 subjects with RA and 50 healthy subjects were interviewed by post. The groups of patients and healthy people did not differ by age (average age in the SLE group was 50.95 (SD 10.91), in RA group it was 46.88 (SD 13.99), in the group of the healthy it was 45.86 (SD 11.03)); however both in RA and SLE groups women dominated (79.5 and 95.9% respectively), whereas there were equal numbers of both men and women in the group of healthy people.

The sensitivity and specificity of separate questions and their combinations were calculated by taking a clinical diagnosis as a standard. Positive replies about RA or SLE diagnosis were found to be very sensitive and specific (in case of SLE diagnosis, sensitivity and specificity were 100 percent, sensitivity of RA diagnosis was 95 percent, and specificity of RA diagnosis was 100 percent). Both questions about the symptoms of rheumatoid arthritis (“Have you ever had your symmetric joints swollen?” and “Have you ever had your joints swollen for more than three months?”) also appeared to be rather sensitive and specific. Each of the two questions was as sensitive and specific as the combination of the two questions.

Questions about the SLE symptoms were less sensitive and specific. None of the separately taken questions could ensure correctly enough the possibility to detect a SLE diagnosis. Therefore we tested the question combinations. We estimated that optimum ratio of sensitivity and specificity is characteristic to positive answers to 4 or more questions about the symptoms of SLE (82 and 84% respectively).

Likelihood ratio of the most sensitive and the most specific question combinations of the questionnaire as well as PPV and NPV of these questions were calculated (by making an assumption that RA prevalence in the population is 1%, and SLE prevalence is 0.01%) (Table 3).

According to these results, we decided to regard the subjects who referred to the RA diagnosis and/or gave a positive answer to at least one of the two questions about the RA symptoms as having provided a positive answer to RA questions. We decided to regard the subjects who declared that they have SLE diagnosis and/or gave a positive answer to

4 or more questions about the SLE symptoms as having provided a positive answer to SLE questions.

Table 3. Likelihood ratio, positive and negative predicted value of the most sensitive and the most specific question combinations.

	Likelihood ratio	Positive predicted value, %	Negative predicted value, %
<i>Rheumatoid arthritis</i>			
Positive answer to at least one of the two questions about the symptoms of rheumatoid arthritis	12,5	11,21	100
<i>Systemic lupus erythematosus</i>			
3 or more SLE symptoms	5	0,05	100
4 or more SLE symptoms	5,13	0,05	99,99
5 or more SLE symptoms	5,08	0,05	99,99

RA and SLE prevalence study

The questionnaires were sent by post to 10,000 residents of Vilnius, randomly selected from the lists of the Residents' Register Service. 4017 people replied to the letter. 172 notices about the dead people or those who moved to another place were received. The response rate was 40.87%. The higher response rate was achieved in the groups of older people, whereas younger subjects' response rate amounted only to 20-30%. It was noticed that women in all age groups were more active in responding to the questionnaire than men. Average age of the subjects who responded to the questionnaire was 51.5 years (SD=16.6); women made 57.2% of the subjects who responded, whereas those who did not respond were on average younger (average age was 33.5 years (SD=11.3)), the number of women in this group was relatively smaller (51.2%).

In the group of the respondents 886 subjects gave positive replies to the questions about RA (22% of all the respondents), 558 subjects gave positive replies to the questions about SLE (13.89% of all the respondents).

Attempts were made to telephone the subjects who had provided positive replies. The attempts were successful in 638 cases when RA was suspected and in 407 cases when

SLE was suspected. In the course of the interview 11 RA cases and 2 SLE cases were detected. The diagnosis was definite, since the patients were registered in Vilnius database of RA and SLE patients; or it was based on medical documents where the diagnosis was clearly stated. In case of the failure to specify the diagnosis during the interview, the subjects were invited to come for a rheumatologist's examination. 29 subjects likely to have RA and 5 subjects likely to have SLE were examined. In some instances hand and foot roentgenograms and ANA analysis were made. In the course of the examination, 4 RA cases were detected and no SLE cases were detected.

Throughout all the phases of the study (mail survey, rheumatologist's interviewing by telephone, clinical examination) 15 RA cases (4 men and 11 women) and 2 SLE cases (one man and one woman) were detected.

In the course of this study it was calculated that RA prevalence in Vilnius is 0.37% (95% CI 0.21-0.62), and the prevalence of systemic lupus erythematosus is 0.0498% (95% CI 0.006-0.180) (or 49.8/100,000 residents). The calculated RA prevalence among men was 0.23% (95% CI 0.06-0.60), and 0.48% among women (95% CI 0.24-0.86). After calculating the RA prevalence in different age groups, we can see that RA prevalence is increasing with the increase in the age of the subjects (Table 4). Because of the small number of detected SLE cases the prevalence of SLE among men and women as well as in different age groups was not calculated.

Extrapolating the results to 10,000 residents, the RA prevalence in the entire studied sample is at least 0.15 (95% CI 0.08-0.25) and SLE prevalence is at least 0.02% (95% CI 0.0024-0.0722). This assumption was made due to the younger age of the subjects who did not respond to the survey as well as to the higher percentage of men among the subjects who did not respond, which leads to the presumption that RA and SLE prevalence should be rather low in the subgroup of subjects who did not respond.

RA prevalence was standardised by age and sex (Table 4) according to the population of Vilnius as of the beginning of the year 2004; the estimated standardised RA prevalence is 0.32% (95% CI 0.18-0.57). The calculated and standardised by age RA prevalence among men was 0.20% (95% CI 0.05-0.66), and 0.41% among women (95% CI 0.20-0.79). Because of the small number of detected SLE cases the standardised prevalence of SLE was not calculated.

Table 4. The age-specific and standardised prevalence rates of rheumatoid arthritis

Age class (years)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)
20-29	0	0
30-39	0	0
40-49	1	0.10 (0.002-0.57)
50-59	2	0.30 (0.04-1.07)
60-69	3	0.43 (0.09-1.24)
70-79	6	1.54 (0.57-3.36)
80+	3	2.88 (0.59-8.43)
Crude overall	15	0.37 (0.21-0.62)
Standardised prevalence	15	0.32 (0.18-0.57)

Prevalence study of rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies (telephone survey)

Questionnaire validation

In order to test the validity of the questionnaire, the initial questionnaire of 33 questions was given to 200 subjects (50 having RA, 50 having SpA, 50 having noninflammatory rheumatic diseases, and 50 controls from the general population). Subjects with SpA were on average younger than subjects of other groups (the average age in the RA group was 60.5 years (SD 10.7), in SpA group it was 40.2 (SD 13.6), in the group of non-inflammatory rheumatic diseases it was 64.0 (SD 12.9), in the group of healthy subjects it was 54.9 (SD 15.5)). Women constituted the majority of patients in the groups of RA and noninflammatory rheumatic diseases (92 and 76% respectively), whereas there were equal numbers of both men and women in the groups of SpA patients and healthy controls (the percentage of women was 50 and 48 respectively).

Sensitivity and specificity of the separate questionnaire questions and their combinations was calculated. Taking the clinical diagnosis as a standard, the sensitivity of separate questions ranged from 2 to 100% for the RA case and from 0 to 98% for the SpA case; the specificity in the case of both diseases ranged from 4 to 100%. The question about the ever diagnosed RA or SpA (AS, PsA, ReA or non-differentiated spondyloarthropathy (NSpA)) showed the highest rate of sensitivity and specificity, in

the case of RA the sensitivity and specificity were 100%, in the case of SpA sensitivity was 90% and specificity was 100%.

The sensitivity and specificity of different question combinations were calculated. Some question combinations showed much better ratio of sensitivity and specificity than separate questions.

In order to make the questionnaire shorter, it was determined during the analysis of logistic regression that a combination of 3 questions that ensures a 96.8% concordance with the clinical diagnosis distinguishes the RA patients from the controls best of all (*Harrel's c* value is 0.975). A combination of 6 questions that ensures an 81.7% concordance with the clinical diagnosis distinguishes the SpA patients from the controls best of all (*Harrel's c* value is 0.840) (Table 5).

Table 5. Combinations of questions, discriminating best rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients from the control subjects.

Combinations of questions	Concordance (%)	<i>Harrel's c</i>
Rheumatoid arthritis: Swelling of the joints Affection of hands Rheumatoid factor tested	96.8	0.975
Seronegative spondyloarthropathy: Affection of hands Affection of lower limbs More than 3 joints affected X-rays of hands performed Morning stiffness of spine Spinal pain increases after exercise	81.7	0.840

According to these results, the questionnaire was shortened leaving the first two questions on the joint and spinal pain; these questions select the subjects for the further survey, the question on the definite diagnosis of a rheumatic disease, 8 questions on the symptoms of rheumatic diseases selected by the method of logistic regression and two questions helping to detect a possible kind of spondyloarthropathy, i.e. questions about psoriasis and lingering diarrhoea.

In this way a short questionnaire of 13 questions suitable for a telephone survey of epidemiological prevalence studies was developed.

RA and SpA prevalence study

3370 telephone numbers were randomly selected from Vilnius telephone book of 2003. 6 out of the selected numbers appeared to be office telephone numbers; when making calls to the rest numbers, we managed to contact 2101 subjects. The non-responders (N=1269) divided into two groups: a group of subjects who refused to participate in the study (N=315) and a group of subjects that we failed to contact (409 switched off telephones; in 539 cases nobody answered the telephone). Response rate was 62.5%. Average age of the subjects who responded to the survey was 48.5 years (SD=17.6); women made 72.2% of the respondent subjects.

1268 subjects (60.4 percent) responded positively to at least one of the first two questions on joint and spinal pain. These subjects were interviewed further. 14 of them indicated that they had the diagnosis of RA, 7 subjects had SpA. The rheumatologist contacted 137 subjects likely to have RA or SpA. 2 more RA and 3 more SpA cases were detected in the course of this survey. 13 subjects of the rest 132 were invited for a rheumatologist's examination, 1 subject refused to come. After the examination of the rest 12 subjects 3 more SpA cases were detected, no more cases of RA were detected.

Thus, over the course of all the phases of the study (telephone survey, rheumatologist's interview and clinical examination) 16 RA cases (women only) and 13 SpA cases were detected. It is an important fact that 4 out of 16 subjects with detected RA were not included in the existing Vilnius RA database before. Among the SpA patients 7 cases of psoriatic arthropathy, 3 cases of chronic reactive arthritis, and 3 cases of ankylosing spondylitis were detected; no cases of non-differentiated spondyloarthropathy or entheropathic arthropathy were detected; 7 SpA patients were men, 6 SpA patients were women.

In the present study it was calculated that RA prevalence is 0.76% (95% CI 0.44-1.24), and SpA prevalence is 0.62% (95% CI 0.33-1.06). According to the data of our study, RA prevalence among men is 0%, among women it is 1.05% (95% CI 0.60-1.71). The highest rate of RA prevalence was observed in the older age groups (among the residents aged 60-69 as well as among the residents over 80) (see Table 6). The calculated SpA prevalence among men was 1.20% (95% CI 0.48-2.47), and 0.4% among

women (95% CI 0.15-0.86). SpA prevalence is higher in younger age groups, its rate greatly falls among the subjects over 69, yet in the group of people over 80 it increases again. The highest rate of SpA prevalence is in the age group of 50-59 (Table 7). The prevalence of certain diseases of SpA group was calculated. PsA prevalence in Vilnius is 0.33% (95% CI 0.13-0.69), ReA prevalence is 0.14% (95% CI 0.03-0.42), AS prevalence is also 0.14% (95% CI 0.03-0.42).

Table 6. The age-specific and standardised prevalence rates of rheumatoid arthritis

Age class (years)	Number of cases	Prevalence, % (95% CI)
18-19	0	0
20-29	0	0
30-39	1	0.29 (0.01-1.60)
40-49	2	0.47 (0.06-1.70)
50-59	4	1.34 (0.36-3.43)
60-69	7	1.94 (0.78-3.99)
70-79	1	0.41 (0,01-2.29)
80+	1	1.59 (0.04-8.84)
Crude overall	16	0.76 (0.44-1.24)
Standardised prevalence	16	0.51 (0.29-0.96)

RA and SpA prevalence was standardised by age and sex (Tables 6 and 7) according to the population of Lithuania as of the beginning of the year 2004; the calculated standardised RA prevalence is 0.51% (95% CI 0.29-0.96) (RA prevalence standardised by age is 0% among men and 0.91% among women (95% CI 0.51-1.57), and the standardised SpA prevalence is 0.75% (95% CI 0.38-1.40). The SpA prevalence standardised by age among men was 1.21% (95% CI 0.47-2.62), and 0.39% among women (95% CI 0.14-0.93).

Table 7. The age-specific and standardised prevalence rates of spondyloarthropathies.

Age class (years)	Number of cases	Prevalence, % (95% PI)
18-19	0	0
20-29	1	0.35 (0.01-1.94)
30-39	2	0.57 (0.07-2.07)
40-49	2	0.47 (0.06-1.70)
50-59	5	1.67 (0.54-3.90)
60-69	2	0.55 (0.07-2.00)
70-79	0	0
80+	1	1.59 (0.04-8.84)
Crude overall	13	0.62 (0.33-1.06)
Standardised prevalence	13	0.75 (0.38-1.40)

DISCUSSION

Prevalence of rheumatoid arthritis in Vilnius city

After completing three studies, we obtained different prevalence indexes of RA. It might seem that the most reliable data should be the data obtained from the database of RA patients, because when it was created, data on the patients with RA were received from all the outpatient clinics of Vilnius and from the sole Vilnius Centre of Rheumatology. Thus, during this study all residents of Vilnius with RA who visit rheumatologists because of this disease should have been registered. However, the database of RA patients most likely does not comment on the real number of RA patients in Vilnius, since it does not include recent patients whose diagnoses have not been made yet, as well as patients with mild form of the disease or those in remission who for this reason or for some other reasons have not visited their physicians during the exploratory period (from 1999 until the end of 2004). This is also confirmed by the large number of RA cases not registered in the database of RA patients before, which was found during the RA and SpA prevalence study (telephone survey). Therefore we are more inclined to rely on the data of the population-based RA prevalence study. The completed study of RA and SLE prevalence (mail survey) showed an RA prevalence of 0.32% (95% CI

0.18-0.57) which is slightly lower than might be expected on the basis of the study results of other European countries. Such prevalence is reported in the countries of Southern Europe, whereas in Scandinavia and in other Northern European countries the RA prevalence is 0.44-0.81%. An RA prevalence which is more characteristic to the countries of Northern Europe (0.51% (95% CI 0.29-0.96)) was obtained in another study, i.e. in the study of RA and SpA prevalence (telephone survey). Nevertheless, during this study the RA prevalence might be artificially increased because the majority of the subjects who responded to the survey were older women. However we presume that standardisation of the prevalence index according to Vilnius population as of the end of the year 2004 had to eliminate this error, and this RA prevalence index should be the closest to the genuine RA prevalence in Vilnius.

In summary, RA prevalence in Vilnius as of 31 December 2004 was 0.51% (95% CI 0.29-0.96). Extrapolating this number to all the adult population of Vilnius (436,607), we find that at the end of the year 2004 there were app. 2227 patients with RA in Vilnius.

Prevalence of systemic lupus erythematosus in Vilnius

We have calculated the SLE prevalence in Vilnius according to the data of two studies. We presume that during the years of constructing the database of Vilnius SLE patients (1999-2004), all or almost all Vilnius residents with SLE diagnosis were included into the database by updating it several times with the data from outpatient clinics. There is no information that during this period a patient with definite SLE did not visit a medical institution. A few cases of SLE might remain among the subjects who did not respond to the invitation to participate in the survey, but it could not modify the prevalence number strongly. It is also possible that mild cases of SLE were not included into the database, since patients were included strictly according to the classification criteria for SLE. When comparing the results of the database to the numbers shown in the European countries, we see that the prevalence of SLE in Lithuania (0.0174% (95% CI 0.0137-0.0218)) is one of the lowest in Europe. The index might be artificially reduced to some extent for the above mentioned reasons. Secondly, the population of Lithuania is a very homogenous white population which should feature a low SLE prevalence rate in comparison with the mixed or African-American populations. Possible genetic peculiarities of the population cannot be ignored as well.

The number obtained in the course of the population-based study (0.0498% (95% CI 0.006-0.180)) is slightly larger than provided in the majority of European countries. Maybe the sample chosen by us was rather too small for the prevalence study of such a rare disease and it is not correct to draw conclusions after finding just two cases of the disease. Moreover, the prevalence index attained in this study was most likely artificially increased due to the low response rate (40.87%), since population groups that are known to have SLE more often were more inclined to respond to the questionnaire. After calculating the minimum SLE prevalence according to the data of this population-based study, i.e. after dividing the number of cases detected by the number of all the interviewed (10,000 subjects), assuming that there were no patients with SLE among those who did not respond, we might probably get a slightly more realistic number that would be closer to the results of the database, i.e. 0.02% (95% CI 0.0024-0.0722), or 20/100,000 residents.

In summary, the prevalence of SLE in Vilnius city as of 31 December 2004 was 0.0174% (95% CI 0.0137-0.0218) or 17.4/100,000 residents, i.e. app. 76 patients with SLE diagnosis lived in Vilnius at the end of the year 2004.

Prevalence of seronegative spondyloarthropathies in Vilnius

SpA prevalence in Vilnius was assessed by performing one population-based prevalence study. According to this study, SpA prevalence in Vilnius is 0.62% (95% CI 0.33-1.06). Since the SpA prevalence might be artificially reduced because the majority of the subjects who responded to the survey were older women, and usually younger men have SpA, the standardised SpA prevalence of 0.75% (95% CI 0.38-1.40) was calculated according to Vilnius population as of the beginning of the year 2004. The SpA prevalence in Vilnius is likely to be one of the higher rates in Europe, which only confirms the hypothesis about possible geographical variations of the SpA prevalence.

In summary, SpA prevalence in Vilnius as of 31 December 2004 was 0.75% (95% CI 0.38-1.40). Extrapolating this number to all the population of Vilnius (436 607), we find that at the end of the year 2004 there were app. 3275 patients with SpA in Vilnius.

CONCLUSIONS

1. Two questionnaires developed in the course of the study are easily reproducible, sensitive and specific screening instruments for potential patients with inflammatory rheumatic diseases. These instruments may be successfully used in mail or telephone surveys to identify a smaller group of likely patients for a more detailed specific examination.
2. The telephone survey ideally satisfies the needs of present epidemiological studies because of the high response rate and the possibility to conduct the survey fast.
3. According to the results of the telephone survey, the prevalence of rheumatoid arthritis in Vilnius at the end of the year 2004 was 0.51% (95% CI 0.29-0.96). The telephone survey data are more reliable than the data from the database or from the mail survey due to the drawbacks of the latter studies.
4. According to the data of the systemic lupus erythematosus patients' database, the prevalence of systemic lupus erythematosus in Vilnius at the end of the year 2004 was 0.0174% (95% CI 0.0137-0.0218), or 17.4/100,000 residents. The results of the mail survey do not represent the real facts due to the low response rate and the very small number of the detected cases.
5. The prevalence of seronegative spondyloarthropathies in Vilnius at the end of the year 2004 was 0.75% (95% CI 0.38-1.40).
6. The prevalence of rheumatoid arthritis in Vilnius is quite close to the prevalence rates of the disease that are most often indicated in Europe. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Vilnius is one of the lowest rates in Europe; the detected prevalence of spondyloarthropathies in Vilnius is higher than in many other European countries.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Researchers and health care providers are recommended to follow the data obtained in this study, since they were obtained according to the validated methods and following the international recommendations of the European League against Rheumatism.

2. Application of telephone surveys may be recommended for epidemiological studies, since they are possible to be conducted in a short period of time and the response rate is high enough.
3. Researchers are recommended to apply the easily repeatable, sensitive and specific instruments presented in the present study designed for screening for potential patients with inflammatory rheumatic diseases. These questionnaires must be useful in population-based disease prevalence, morbidity and etiology studies.
4. Rheumatologists are recommended to draw their attention to the fact that, according to the data of our database, a large part of rheumatoid arthritis patients are not included in the lists of outpatient clinics, that is, they rarely visit or do not visit outpatient clinics at all, which may affect the quality of patient treatment.

PUBLICATIONS

1. Dadoniene J, **Adomaviciute D**, Ruziene R, Luksiene A, Venalis A. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Lithuania: the lowest rate in Northern Europe. *Lupus* 2006;15:544-546.
2. **Adomaviciute D**, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadoniene J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. *Scand J Rheumatol* 2008;37:113-119.
3. **Miltiniene D**, Ruziene R, Dadoniene J, Venalis A. Adaptation and validation of a telephone questionnaire for case detection of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Gerontologija* 2008;9:162-170.

Summaries and posters published:

1. **Adomaviciute D**, Pileckyte M, Norkuviene E, Dadoniene J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. Abstract. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl III):550.
2. Guillemin F, Le Bihan E, Baddoura R, **Adomaviciute D**, Pileckyte M, Saraux A, Stojanovic R, Tuncer T, Coste J. Detection of cases of inflammatory rheumatism by questionnaire survey using a classification tree. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl I):OP0146.

SUMMARY IN LITHUANIAN

UŽDEGIMINIŲ REUMATINIŲ LIGŲ PAPLITIMAS VILNIAUS MIESTE

SANTRUMPOS

ANA	antinukleariniai antikūnai
ARK	Amerikos reumatologų kolegija
AS	ankilozinis spondilitas
EA	enteropatinis artritas
ESSG	Europos spondiloartropatijų studijų grupė (angl. <i>The European Spondyloarthritis Study Group</i>)
NSpA	nediferencijuota spondiloartropatija
PI	pasikliautiniai intervalai
PNV	prognostinė neigiamo rezultato vertė
PsA	psoriazinis artritas
PTV	prognostinė teigiamo rezultato vertė
RA	reumatoidinis artritas
ReA	reaktyvusis artritas
SpA	seronegatyvios spondiloartropatijos
SRV	sisteminė raudonoji vilkligė

ĮVADAS

Kaulų ir sąnarių ligomis serga šimtai milijonų žmonių visame pasaulyje, tai yra pagrindinė skausmo ir negalios priežastis, daranti milžinišką įtaką individams, šeimoms bei visuomenėms. Išsivysčiusiose šalyse asmenų, vyresnių nei 50 metų tarpe pusę lėtinių ligų sudaro kaulų ir sąnarių ligos. Sergamumas reumatinėmis ligomis artimiausiu metu turėtų sparčiai didėti dėl numatomo vyresnio amžiaus žmonių skaičiaus padidėjimo, ir tai stipriai atsilies finansiniams valstybių ištekliams visame pasaulyje. Dėl šių priežasčių medicinos darbuotojų ir ligonių bendruomenės susivienijo į tarptautinę iniciatyvą, pavadintą Kaulų ir sąnarių dekada. Jos tikslas - sumažinti šių dažnų, sunkių ir ilgalaikių ligų naštą visame pasaulyje. Vienas iš daugelių šios dekados uždavinių yra tiksliai išmatuoti realią reumatinėms ligoms naštą visuomenei, tai yra išsiaiškinti esamą ligų paplitimą, sergamumą bei finansinę naštą.

Reumatoidinis artritas (RA) ir seronegatyvios spondiloartropatijos (SpA) – dažniausios uždegiminės reumatinės ligos. Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) – labiausiai paplitusi sisteminė jungiamojo audinio liga. Šios trys ligos yra lėtinės, dažnai nuolat progresuojančios, sąlygojančios greitą sergančiojo sveikatos būklės blogėjimą, funkcinis sutrikimus, ankstyvą darbingumo praradimą bei neįgalumą. Tikslus šių ligų paplitimo nustatymas bendroje populiacijoje yra reikalingas tam, kad geriau suvoktume klinikinę, visuomenės sveikatos ir ekonominę šių ligų svarbą visuomenei. Žinodami, kokią populiacijos dalį tam tikra liga paliečia (t.y. žinodami ligos paplitimą), galėtume ne tik stebėti ligos paplitimo pokyčius laikui bėgant bei tyrinėti ligos paplitimo įvairiose geografinėse vietovėse ar įvairiose sociodemografinėse grupėse skirtumus, bet ir daryti apskaičiavimus apie reikalingas lėšas šiai ligai gydyti.

Darbo mokslinis naujumas

Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikta populiacinių uždegiminių reumatinių ligų paplitimo tyrimų. Mūsų atlikti tyrimai yra pirmieji tokie tyrimai, atlikti Lietuvoje, ir net Rytų Europoje. Manome, kad gauti rezultatai papildys pasaulio mokslininkų žinias apie reumatinių ligų paplitimą įvairiuose regionuose.

Darbo tikslas

Nustatyti dažniausiai pasitaikančių ir socialiai svarbiausių uždegiminių reumatinių ligų - reumatoidinio artrito, seronegatyvių spondiloartropatijų bei sisteminės raudonosios vilkligės - paplitimą Vilniaus mieste.

Darbo uždaviniai

1. Sukurti bendruomenės gyventojams skirtus klausimynus, tinkančius apklausoms paštu bei telefonu ir patikrinti jų tinkamumą reumatinių ligų paplitimo tyrimams;
2. Nustatyti reumatoidinio artrito, sisteminės raudonosios vilkligės bei seronegatyvių spondiloartropatijų paplitimą Vilniaus mieste;
3. Gautus duomenis palyginti su Vilniaus miesto reumatoidinio artrito bei sisteminės raudonosios vilkligės pacientų duomenų bazės duomenimis bei kitose Europos šalyse atliktais paplitimo tyrimais.

Darbo praktinė reikšmė

Atlikto darbo rezultatai medikams ir visuomenei suteikia naujos, iki šiol neturėtos informacijos apie uždegiminių reumatinių ligų paplitimą ir sergančių žmonių skaičių Lietuvoje; mokslininkams šių tyrimų rezultatai leidžia užpildyti kai kurias reumatinių ligų paplitimo “žemėlapyje” esančias spragas bei iškelti naujas ar patikrinti jau egzistuojančias šių ligų etiologijos hipotezes; sveikatos apsaugos sistemos administratoriams šių tyrimų rezultatai padės planuoti pacientų sveikatos priežiūrai reikalingas lėšas. Be to, tyrimo metu sukurtos ir patikrintos net dvi populiacinio tyrimo metodikos, kurios bus vertingos kitiems tyrėjams, atliekantiems panašius tyrimus.

Ginamieji teiginiai

1. Reumatoidinio artrito ir sisteminės raudonosios vilkligės paplitimas Vilniuje yra panašus į Šiaurės Europos šalyse nurodomus paplitimo skaičius;
2. Spondiloartropatijų paplitimas Vilniuje yra didesnis už daugelyje kitų Europos šalių nustatomus paplitimo rodiklius;
3. Atsitiktinai išrinktų gyventojų apklausa telefonu yra optimalus būdas atlikti paplitimo tyrimą Vilniuje.

DARBO METODIKA

Siekiant išmatuoti uždegiminių reumatinių ligų paplitimą Vilniaus mieste, buvo atlikti 3 tyrimai:

1. RA ir SRV paplitimo Vilniaus mieste apskaičiavimas, remiantis Vilniaus miesto RA ir SRV sergančių pacientų duomenų bazės duomenimis;
2. RA ir SRV paplitimo Vilniaus mieste populiacinis tyrimas, apklausiant Vilniaus miesto gyventojus paštu;
3. RA ir SpA paplitimo Vilniaus mieste populiacinis tyrimas, apklausiant Vilniaus miesto gyventojus telefonu.

Vilniaus reumatoidinio artrito ir sisteminės raudonosios vilkligės duomenų bazės analizė

Vilniaus RA ir SRV duomenų bazė įkurta 1998m. pabaigoje. Ją sudaro duomenys apie Vilniaus miesto gyventojus, sergančius RA ir SRV. Sergančiųjų RA ir SRV sąrašai buvo sudaryti pagal reumatologų ir bendrosios praktikos gydytojų duomenis, ir buvo papildomi duomenimis apie naujai susirgusius, išvykusius kitur gyventi arba mirusius asmenis kas du metus. Pacientai buvo įtraukiami į bazę, remiantis šiais kriterijais:

1. Vilniaus miesto gyventojai;
2. Vyresni nei 18 metų amžiaus;
3. Apklausos metu atitinka klasifikacinius 1987 metų Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) RA arba 1982 metų ARK SRV kriterijus.

Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos Bioetikos komiteto leidimas. Sąrašuose esantiems asmenims buvo išsiųsti kvietimai dalyvauti apklausoje. Sutikusius dalyvauti ligonius apklausė bei kliniškai ištyrė reumatologas Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institute. Ligoniai buvo tiriami įvairiais aspektais, susijusiais su liga (socialinė, demografinė tiriamųjų padėtis, darbingumas, ligos trukmė, gydymas, bei daugelis kitų su liga susijusių klausimų). Kai kurie asmenys, nesutikę dalyvauti apklausoje, ar negalėję į ją atvykti, davė savo sutikimą peržiūrėti jų ambulatorines korteles ar susiekti su gydančių reumatologu.

Reumatoidinio artrito ir sisteminės raudonosios vilkligės paplitimo tyrimas (apklausa paštu)

Klausimyno sukūrimas ir validizacija

Remiantis klausimynais, naudotais panašiuose epidemiologiniuose tyrimuose Vakarų Europos šalyse, buvo sukurta anketa, kurią sudarė 12 klausimų apie kada nors diagnozuotas reumatines ligas, RA ir SRV simptomus.

Siekiant patikrinti šio klausimyno tinkamumą paplitimo tyrimams apklausos paštu būdu, Vilniaus mieste buvo apklausti asmenys, sergantys SRV ir RA bei kontroliniai asmenys iš bendros populiacijos. Reumatinėmis ligomis sergantys pacientai buvo parinkti iš Vilniaus mieste sukurtos RA ir SRV sergančių ligonių duomenų bazės. Kontroliniai asmenys buvo atsitiktiniu būdu atrinkti iš Gyventojų registro pateiktų sąrašų

(žr. populiacinio tyrimo metodiką). Visi pacientai ir kontroliniai asmenys buvo apklausti paštu.

RA ir SRV paplitimo tyrimas

Gavus Lietuvos Bioetikos komiteto leidimą vykdyti šį tyrimą buvo kreiptasi į Turto valdymo ir ūkio departamentą prie Vidaus reikalų ministerijos. Sudaryta Asmens duomenų gavimo sutartis Nr.29 grt-s-8/34, pagal kurią iš Gyventojų registro tarnybos prie Vidaus reikalų ministerijos gauta 10 000 atsitiktinai išrinktų Vilniaus miesto gyventojų pavardės bei adresai. Duomenys buvo atrinkti pagal šiuos kriterijus:

1. Atsitiktinė atranka;
2. Vilniaus miesto gyventojai;
3. Vyresni nei 20 metų amžiaus;
4. Duomenų rūšiavimas pagal amžiaus grupes bei lytį (stratifikuota pagal Vilniaus miesto gyventojų demografinę sudėtį).

Šiems 10 000 atsitiktinai atrinktų asmenų paštu buvo išsiųstas klausimynas kartu su paaiškinamuoju raštu. Apklausa paštu vyko 2002-2004 metais. Asmenys, teigiamai atsakę į klausimus apie RA arba SRV, buvo kviečiami tolimesniam tyrimui. Su jais buvo bandoma susisiekti telefonu. Nepavykus telefonu išsiaiškinti diagnozės, asmenys buvo kviečiami klinikiniam ištyrimui, esant reikalui, buvo atliekamos rentgenogramos, laboratoriniai tyrimai. RA diagnozės nustatymui buvo naudojami modifikuoti 1987 metų ARK kriterijai, sergančiu RA pacientas būdavo pripažįstamas, jei atitikdavo bent 4 iš 7 kriterijų. SRV diagnozė buvo nustatoma pagal patikslintus 1982 metų ARK kriterijus, diagnozės patvirtinimui pacientas turėdavo atitikti bent 4 iš 11 kriterijų.

Reumatoidinio artrito ir seronegatyvių spondiloartropatijų paplitimo tyrimas (apklausa telefonu)

Klausimyno sukūrimas ir validizacija.

Tyrimo metu naudojome klausimyną, sukurtą grupės Prancūzijos reumatologų bei epidemiologų. Klausimyną sudarė 33 klausimai apie reumatinių ligų požymius, simptomus ir diagnozes.

Klausimynas buvo išverstas į lietuvių kalbą laikantis standartinės vertimo pirmyn ir atgal metodologijos. Siekiant patikrinti klausimyno tinkamumą, jis buvo pateiktas keturioms asmenų grupėms: pacientams, sergantiems RA ir SpA, sergantiejiems

neuždegiminėmis reumatinėmis ligomis bei kontroliniams bendrosios populiacijos asmenims. Visi pacientai bei kontroliniai asmenys buvo apklausti telefonu. Pacientai, kurių klinikines diagnozes patvirtino kvalifikuoti reumatologai, buvo parinkti iš tretinio lygio reumatologijos centro bei poliklinikų. Prieš skambinant į namus, buvo gautas kiekvieno paciento sutikimas dalyvauti apklausoje. Kontroliniai asmenys buvo parinkti atsitiktiniu būdu iš Vilniaus miesto telefonų knygos. Pacientus ir kontrolinius asmenis apklausė specialiai apmokyti tyrėjai, kurie iš anksto nežinojo tiriamųjų diagnozių. Atrinkus klausimus, geriausiai atskiriančius sergančiuosius RA ir SpA nuo kontrolinių asmenų, klausimynas buvo sutrumpintas iki 13 klausimų.

RA ir SpA paplitimo tyrimas.

Apmokius savanorius tyrėjus (slaugytojas) bei paskelbus informaciją apie tyrimą vietos spaudoje, nuo 2004m. rugsėjo 1d. iki 2004m. spalio 31d. Vilniuje buvo atlikta gyventojų apklausa telefonu. Buvo skambinama kiekvienam 50-tam numeriui iš Vilniaus miesto telefonų knygos. Apklauiamas buvo bet kuris atsiliepęs į skambutį suaugęs asmuo (vyresnis nei 18 metų). Jei tiriamasis atsakydavo teigiamai į bent vieną iš dviejų pirmųjų klausimų (“Ar Jūs šiuo metu jaučiate, ar galbūt kada nors praeityje jautėte sanarių skausmą?” ir “Ar Jūs jaučiate, o galbūt jautėte kaklo, nugaros ar strėnų skausmus?”), būdavo užduodami likę 11 klausimų (atrankos fazė). Jei tiriamasis aiškiai nurodydavo, kad jam nustatyta RA, ankilozinio spondilito (AS), psoriazinio artrito (PsA) ar lėtinio reaktyvaus artrito (ReA) diagnozė, bei atsakymai į kitus klausimus tam neprieštaravo, klinikinis ištyrimas nebūdavo atliekamas.

Reumatologas telefonu susisiekdavo su visais tiriamaisiais, kurių atsakymai leido įtarti uždegiminę reumatinę ligą, tačiau diagnozė nebuvo aiški. Jei diagnozės išsiaiškinti nepavykdavo, ar likdavo abejonių, tiriamasis būdavo kviečiamas fiziniam ištyrimui; esant reikalui, buvo atliekami laboratoriniai tyrimai bei plaštakų ir pėdų ar sakroiliinių sąnarių rentgenogramos (patvirtinimo fazė).

RA diagnozė buvo nustatoma remiantis 1987 metų ARK kriterijais, sergančiu RA pacientas būdavo pripažįstamas, jei atitikdavo bent 4 iš 7 kriterijų. SpA diagnozė buvo nustatoma remiantis 1991 metų ESSG kriterijais. Psoriazinė artropatija buvo diagnozuojama, jei pacientas atitiko 1991 metų ESSG kriterijus bei sirgo psoriaze (buvo aiškių tipišku odos ar nagų pakitimu). Ankilozinio spondilito diagnozė buvo nustatoma, remiantis modifikuotais 1984 metų Niujorko kriterijais. Lėtinis reaktyvusis artritas buvo

diagnozuojamas remiantis 1991 metų ESSG kriterijais, bei nustačius susirgimo ryšį su infekcija.

Statistinė rezultatų analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta, taikant kompiuterinės statistikos programą *SPSS for Windows* (versijos 8.0 ir 11.5).

Klausimynų validizacija: Buvo apskaičiuotas atskirų klausimų bei jų kombinacijų jautrumas ir specifiškumas bei jų pasikliautiniai intervalai, klausimyno teigiamo rezultato tikėtinumo santykis (angl. *likelihood ratios*), atskirų klausimų bei jų kombinacijų prognostinė teigiamo rezultato (PTV) bei prognostinė neigiamo rezultato (PNV) vertė, darant prielaidą, kad RA bei SpA paplitimas populiacijoje lygus 0,5 arba 1,0%, o SRV paplitimas – 0,01%.

Siekiant sutrumpinti RA ir SpA nustatymui skirtą klausimyną, naudojant logistinės regresijos modelius, buvo nustatyti klausimų rinkiniai, geriausiai atskiriantys RA ir SpA atvejus nuo kontrolinių asmenų. Modeliai buvo sudaryti pažingsniais “forward” ir “backward” regresijos būdais, modelių suderinamumui patikrinti naudotas *Hosmer – Lemeshow goodness of fit* kriterijus. Išrinktų klausimų rinkinių efektyvumo įvertinimui panaudotas *Harrel’s c* dydis (plotas po klausimų efektyvumą charakterizuojančia ROC kreive).

Populiaciniai tyrimai: RA ir SRV paplitimo tyrimo (apklausa paštu) imties dydis buvo apskaičiuotas, darant prielaidą, kad RA paplitimas Vilniaus mieste lygus apie 0,2% (tuo metu kuriamos Vilniaus miesto RA pacientų duomenų bazės preliminariais duomenimis). Pasirinktas 95% pasiklovimo lygmuo bei 0,1% tyrimo tikslumas. Pridėjus 30% imties dydžio neatsakiusių atvejams, apskaičiuotas galutinis imties dydis – 10 000 gyventojų.

RA ir SpA tyrimo (apklausa telefonu) imties dydis buvo apskaičiuotas, darant prielaidą, kad tikėtinas RA ir SpA paplitimas Vilniaus mieste lygus apie 0,75% (remiantis Šiaurės Europos šalių RA ir SpA paplitimo tyrimų duomenimis), bei kad atsisakiusių dalyvauti tyrime gali būti apie 40% (remiantis literatūros šaltiniais, teigiančiais, kad apklausų telefonu metu pasiekiamas atsakas vidutiniškai lygus 62%). Pasirinkus 95% pasiklovimo lygmenį bei 0,35% tyrimo tikslumą, apskaičiuotas imties dydis – 3370 gyventojų.

Atlikus populiacinius tyrimus bei analizuojant RA ir SRV ligonių duomenų bazę buvo apskaičiuota kiekvienos ligos teigiamų atvejų proporcija visiems sutikusiems dalyvauti tyrime bei proporcijos pasikliautiniai intervalai. Pasikliautiniams intervalams skaičiuoti buvo pritaikyta Puasono aproksimacija.

Buvo apskaičiuoti standartizuoti pagal lytį ir amžių paplitimo rodikliai. Standartizuoti rodikliai buvo apskaičiuoti remiantis Vilniaus miesto populiacijos pasiskirstymu pagal lytį ir amžių 2004m. sausio 1d. Nagrinėjamų ligų paplitimo dažnio Vilniaus populiacijoje 2004m. gruodžio 31d. standartizuotas taškinis įvertis skaičiuotas darant prielaidą, kad ligos dažnis gali būti modeliuojamas Puasono atsitiktinių dydžių tiesine kombinacija. Pastaroji prielaida natūrali, kadangi tiriamos ligos yra retos. Pasikliautinis intervalas taškiniam įverčiui skaičiuotas naudojant aproksimaciją gama skirstiniu. Pastarosios aproksimacijos pagalba gaunami gana konservatyvūs pasikliautinio intervalo rėžiai, kai vertinamos populiacijos sluoksniai nėra proporcingi imties sluoksniams.

Apskaičiuoti įvairių parametru reikšmių vidurkiai su standartiniais nuokrypiais (SN). Kokybinių parametru rodmenų skirtumo statistinis reikšmingumas nustatytas Chi kvadratu (χ^2) kriterijumi, normaliai pasiskirsčiusių kiekybinių parametru vidurkių skirtumas – naudojant Stjudent'o t kriterijų. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Vilniaus miesto reumatoidinio artrito ir sisteminės raudonosios vilkligės ligonių duomenų bazė

Po paskutinio duomenų papildymo duomenų bazėje buvo 1018 RA ir 158 SRV sergančių asmenų duomenys. Šie asmenys buvo pakviesti atvykti į apklausą. Atvyko ir buvo apklausti 746 įtariamai sergantys RA (atsakymo dažnumas lygus 73,3%). Iš apklaustų asmenų 209 asmenys neatitiko RA kriterijų, taigi, buvo patvirtinti 537 RA atvejai. Dar 110 RA atvejų patvirtinti, peržiūrėjus neatvykusių pacientų ambulatorines korteles, jose ieškant informacijos apie RA kriterijus. Taigi, RA duomenų bazėje iš viso užregistruoti 647 RA sergantys Vilniaus miesto gyventojai. Iki 2004 m. gruodžio 31 d.

24 asmenys mirė, 4 asmenims buvo pakeista diagnozė. Todėl 2004 m. gruodžio 31 d. duomenų bazėje buvo duomenys apie 619 asmenų, sergančių RA. Vidutinis sergančiųjų amžius lygus 62,79 metams (SN 12,51), svyruoja tarp 23 ir 91 metų. 85,6% ligonių yra moterys, 14,4% – vyrų. Vidutinė ligonių ligos trukmė – 14,47 metai (SN 9,85). Remiantis šiais duomenimis, bei turint omenyje, kad 2004 metais Vilniuje gyveno 436607 suaugę žmonės (vyresni nei 18 metų amžiaus), RA paplitimas Vilniaus mieste 2004 m. gruodžio 31 d. buvo 0,14% (95% PI 0,13-0,15). RA paplitimas tarp moterų – 0,22% (95% PI 0,20-0,24), tarp vyrų – tik 0,05% (95% PI 0,04-0,06). RA paplitimas didėja su amžiumi iki 70-79 metų amžiaus grupės, vyresniame amžiuje šiek tiek sumažėja. Didžiausias paplitimas – 50-79 metų tiek vyrų, tiek moterų amžiaus grupėse.

Taip pat į apklausą buvo pakviesti ir 158 tariamai sergantieji SRV. Nuo registro sukūrimo iki 2004 m. gruodžio 31 d. 6 SRV sergantys asmenys mirė, 8 išsikraustė gyventi į kitus miestus. Iš likusiųjų 144 į apklausą atvyko ir buvo apklausti 115 asmenų, tariamai sergančių SRV (atsako dažnis – 79,9%), 39 neatitiko SRV kriterijų, taigi patvirtinti 76 SRV atvejai. Vidutinis ligonių amžius buvo 43,7 (SN 9,3), svyravo nuo 19 iki 77 metų, 97,4% buvo moterys, pacientų ligos trukmė svyravo nuo 0,2 iki 44 metų.

Turint omenyje, kad 2004 metais Vilniuje gyveno 436607 suaugę žmonės (vyresni nei 18 metų amžiaus), SRV paplitimas Vilniuje 2004 m. gruodžio 31 d. buvo 0,0174% (95% PI 0,0137-0,0218) arba 17,4/100 000 gyventojų. SRV paplitimas tarp vyrų buvo 0,001% (95% PI 0,0001-0,0037), tarp moterų – 0,0304% (95% PI 0,0238-0,0381), arba 30,4/100 000 moterų. Didžiausias SRV paplitimas stebimas 30-59 metų amžiaus grupėse.

Reumatoidinio artrito ir sisteminės raudonosios vilkligės paplitimo tyrimas (apklausa paštu)

Klausimyno validizacija

Klausimyno validizacijos metu paštu apklausti 44 asmenys, sergantys SRV, 49 asmenys, sergantys RA bei 50 sveikų asmenų. Ligonių ir sveikų asmenų grupės nesiskyrė pagal amžiaus vidurkį (amžiaus vidurkis SRV grupėje 50,95 (SN 10,91), RA grupėje – 46,88 (SN 13,99), sveikų grupėje – 45,86 (SN 11,03)), tačiau sergančiųjų tiek RA, tiek SRV grupėse vyravo moterys (atitinkamai 79,5 ir 95,9%), o sveikų asmenų grupėje vyrų ir moterų buvo po lygiai.

Apskaičiuotas atskirų klausimų bei jų kombinacijų jautrumas ir specifiškumas, standartu laikant klinikinę diagnozę. Nustatyta, kad teigiamas atsakymas apie nustatytą RA arba SRV diagnozę yra labai jautrus ir specifiškas (SRV diagnozės atveju jautrumas ir specifiškumas – 100%, RA diagnozės - jautrumas 95%, specifiškumas 100%). Abu klausimai apie reumatoidinio artrito simptomus (“Ar Jums kada nors buvo sutinę simetriški sąnariai?” ir “Ar Jums kada nors buvo sutinę sąnariai ilgiau nei tris mėnesius?”) taip pat pasirodė esą pakankamai jautrūs bei specifiški. Kiekvienas iš šių klausimų savo jautrumu bei specifiškumu nenusileido abiejų klausimų kombinacijai.

Klausimai apie SRV simptomus nebuvo tokie jautrūs ir specifiški. Nė vienas iš atskirai paimtų klausimų negalėjo pakankamai tiksliai užtikrinti galimybės nustatyti SRV diagnozę. Todėl tikrinome klausimų derinius. Apskaičiavome, kad optimalus jautrumo ir specifiškumo santykis būdingas teigiamiems atsakymams į 4 ar daugiau klausimų apie SRV simptomus (atitinkamai 82 ir 84%).

Remiantis šiais rezultatais, teigiamai atsakiusiais į RA klausimus nutarta laikyti asmenis, kurie nurodė RA diagnozę ir/arba teigiamai atsakė į bent vieną iš dviejų klausimų apie RA simptomus. Teigiamai atsakiusiais į SRV klausimus nutarta laikyti asmenis, kurie teigė, kad jiems nustatyta SRV diagnozė ir/arba teigiamai atsakė į 4 ar daugiau klausimų apie SRV simptomus.

RA ir SRV paplitimo tyrimas

Klausimynai buvo paštu išsiųsti 10 000 Vilniaus miesto gyventojų, atsitiktinai išrinktų iš Gyventojų registro tarnybos sąrašų. Į laišką atsakė 4017 asmenų. Taip pat gauta 172 pranešimai apie mirusius bei išsikėlusius asmenis. Atsako dydis yra 40,87%. Didesnis atsakymų dažnumas pasiektas vyresnio amžiaus žmonių grupėse, o jaunesnių asmenų atsakymo dažnumas siekė vos 20-30%. Pastebima, kad beveik visose amžiaus grupėse aktyviau į anketą atsakinėjo moterys, negu vyrai. Vidutinis atsakiusiųjų į apklausą amžius buvo 51,5 metai (SN=16,6), moterys sudarė 57,2% atsakiusiųjų, tuo tarpu neatsakiusieji vidutiniškai buvo jaunesni (vidutinis amžius 33,5 metai (SN=11,3)), ir moterų šioje grupėje buvo mažiau (51,2%).

Iš atsakiusių asmenų teigiamai į klausimus apie RA atsakė 886 (22% visų atsakiusiųjų) asmenys, teigiamai į klausimus apie SRV atsakė 558 asmenys (13,89% visų atsakiusiųjų). Teigiamai atsakiusiems asmenims buvo bandyta prisiskambinti telefonu. Tai pavyko padaryti 638 įtariamo RA atvejais ir 407 įtariamoms SRV atvejais. Pokalbio

telefonu metu nustatyta 11 RA atvejų ir 2 SRV atvejai. Diagnozė nekėlė abejonių, nes ligoniai buvo registruoti Vilniaus miesto RA ir SRV sergančiųjų duomenų bazėje, rėmėsi mediciniais dokumentais, kuriuose aiškiai suformuluota diagnozė. Pokalbio telefonu metu nepavykus patikslinti diagnozės, asmenys buvo kviečiami atvykti reumatologo apžiūrai. Apžiūrėti 29 asmenys, galbūt sergantys RA, bei 5 asmenys, galbūt sergantys SRV. Kai kuriais atvejais papildomai buvo atliekamos plaštakų bei pėdų rentgenogramos ir ANA tyrimas. Apžiūros metu buvo nustatyti dar 4 RA atvejai, SRV atvejų nenustatyta.

Per visus tyrimo etapus (apklausa paštu, reumatologo apklausa telefonu, klinikinis ištyrimas) nustatyta 15 RA atvejų (4 vyrai ir 11 moterų) ir 2 SRV atvejai (vyras ir moteris).

Šio tyrimo metu apskaičiuota, kad RA paplitimas Vilniuje yra 0,37% (95% PI 0,21-0,62), o SRV paplitimas – 0,0498% (95% PI 0,006-0,180) (arba 49,8/100 000 gyventojų). Apskaičiuotas RA paplitimas tarp vyrų yra 0,23% (95% PI 0,06-0,60), tarp moterų – 0,48% (95% PI 0,24-0,86). RA paplitimas didėja, didėjant tiriamųjų amžiui. Dėl mažo nustatyto SRV atvejų skaičiaus SRV paplitimas tarp vyrų, moterų bei skirtingose amžiaus grupėse neskaičiuotas.

Ekstrapoliuojant rezultatus 10 000 gyventojų, RA paplitimas visoje tirtoje imtyje yra mažiausiai 0,15% (95% PI 0,08-0,25), o SRV paplitimas - mažiausiai 0,02% (95% PI 0,0024-0,0722). Ši prielaida padaryta dėl jaunesnio į apklausą neatsakiusių asmenų amžiaus bei didesnio vyrų procento neatsakiusių tarpe, dėl ko galima manyti, kad neatsakiusių pogrupyje RA ir SRV paplitimas turėtų būti pakankamai mažas.

RA paplitimas buvo standartizuotas pagal amžių ir lytį, remiantis 2004 metų pradžios Vilniaus miesto populiacija, apskaičiuotas standartizuotas RA paplitimas yra 0,32% (95% PI 0,18-0,57). Apskaičiuotas standartizuotas pagal amžių RA paplitimas tarp vyrų yra 0,20% (95% PI 0,05-0,66), tarp moterų – 0,41% (95% PI 0,20-0,79). Dėl mažo nustatytų SRV atvejų skaičiaus standartizuotas SRV paplitimas nebuvo skaičiuotas.

Reumatoidinio artrito ir seronegatyvių spondiloartropatijų paplitimo tyrimas (apklausa telefonu)

Klausimyno validizacija.

Siekiant patikrinti klausimyno tinkamumą, pradinis 33 klausimų klausimynas buvo pateiktas 200 asmenų (50 sergančiųjų RA, 50 sergančiųjų SpA, 50 sergančiųjų

neuždegiminėmis reumatinėmis ligomis bei 50 kontrolinių bendros populiacijos asmenų). Sergantieji SpA vidutiniškai buvo jaunesni už kitų trijų grupių tiriamuosius (amžiaus vidurkis RA grupėje buvo 60,5 metų (SN 10,7), SpA grupėje – 40,2 (SN 13,6), neuždegiminių reumatinių ligų grupėje – 64,0 (SN 12,9), sveikų asmenų – 54,9 (SN 15,5)). Sergančiųjų RA ir neuždegiminėmis reumatinėmis ligomis grupėse dauguma tiriamųjų buvo moterys (atitinkamai 92 ir 76%), tuo tarpu sergančiųjų SpA bei sveikų kontrolinių asmenų grupėse vyrų ir moterų buvo po lygiai (moterų atitinkamai buvo 50 ir 48%).

Buvo apskaičiuotas atskirų klausimyno klausimų bei jų kombinacijų jautrumas ir specifiškumas. Standartu laikant klinikinę diagnozę, atskirų klausimų jautrumas svyravo tarp 2 ir 100% RA atveju, bei tarp 0 ir 98% SpA atveju, o specifiškumas abiejų ligų atveju svyravo tarp 4 ir 100%. Didžiausiu jautrumu ir specifiškumu pasižymėjo klausimas apie kada nors nustatytą RA arba SpA (AS, PsA, ReA arba nediferencijuotos spondiloartropatijos (NSpA)) diagnozes; RA atveju jautrumas ir specifiškumas buvo 100%, SpA atveju jautrumas buvo 90%, o specifiškumas – 100%.

Apskaičiuotas įvairių klausimų kombinacijų jautrumas ir specifiškumas. Kai kurios klausimų kombinacijos išsiskyrė daug geresniu jautrumo ir specifiškumo santykiu nei pavieniai klausimai.

Siekiant sutrumpinti klausimyną, logistinės regresijos analizės metu buvo nustatyta, kad RA sergančius asmenis nuo kontrolinių asmenų geriausiai atskiria 3 klausimų kombinacija, kuri užtikrina 96,8% sutapimą su klinikine diagnoze (*Harrel's c* lygus 0,975). SpA sergančius asmenis nuo kontrolinių asmenų geriausiai atskiria 6 klausimų kombinacija, užtikrinanti 81,7% sutapimą su klinikine diagnoze (*Harrel's c* lygus 0,840).

Remiantis šiais rezultatais, klausimynas buvo sutrumpintas, paliekant pirmuosius du klausimus apie sąnarių bei stuburo skausmą (šie klausimai atrenka tiriamuosius tolesnei apklausai), klausimą apie nustatytą reumatinės ligos diagnozę, 8 klausimus apie reumatinių ligų simptomus, atrinktus logistinės regresijos metodu ir du klausimus (apie psoriazė bei užtrukusį viduriavimą), padedančius išsiaiškinti galimą spondiloartropatijos rūšį.

RA ir SpA paplitimo tyrimas.

Iš 2003 metų Vilniaus miesto telefonų knygos atsitiktiniu būdu buvo išrinkta 3370 telefono numerių. 6 iš šių numerių buvo įstaigų telefono numeriai, skambinant likusiais numeriais, pavyko prisikambinti 2101 asmeniui. Neatsakiusieji (N=1269) išsiskyrė į dvi grupes: atsisakiusių dalyvauti tyrime (N=315) bei tų, kuriems prisiskambinti nepavyko (409 išjungti telefonai, 539 atvejais niekas nekėlė ragelio). Atsakymo dažnumas buvo 62,5%. Vidutinis atsakiusių į apklausą amžius buvo 48,5 metai (SN=17,6), moterys sudarė 72,2% atsakiusių.

1268 asmenys (60,4%) atsakė teigiamai į bent vieną iš dviejų pirmųjų klausimų apie sąnarių ir stuburo skausmą. Šie asmenys buvo apklausiami toliau: 14 nurodė, kad jiems diagnozuotas RA, 7 - SpA. Reumatologas susisiekė su 137 galinčiais sirgti RA ar SpA. Šios apklausos metu buvo nustatyti dar 2 RA bei 3 SpA atvejai. Iš likusiųjų 132 asmenų 13 buvo pakviesti reumatologo ištyrimui, 1 asmuo atsisakė atvykti. Ištyrus 12 likusiųjų, buvo nustatyti dar 3 SpA atvejai, RA atvejų daugiau nenustatyta.

Taigi, per visus tyrimo etapus (apklausa telefonu, reumatologo apklausa, klinikinis ištyrimas) buvo nustatyti 16 RA (vien moterys) bei 13 SpA atvejų. Svarbus faktas yra tas, kad 4 iš 16 nustatytų sergančiųjų RA nebuvo anksčiau įtraukti į jau egzistuojančią Vilniaus miesto RA duomenų bazę. Tarp sergančiųjų SpA buvo nustatyta 7 psoriazinės artropatijos, 3 lėtinio reaktyvaus artrito bei 3 ankilozinio spondilito atvejai; nediferencijuotos spondiloartropatijos ar enteropatinės artropatijos atvejų nenustatyta; 7 SpA pacientai buvo vyrai, 6 – moterys.

Šio tyrimo metu apskaičiuotas RA paplitimas yra 0,76% (95% PI 0,44-1,24), o SpA paplitimas 0,62% (95% PI 0,33-1,06). RA paplitimas tarp vyrų yra 0, tarp moterų – 1,05% (95% PI 0,60-1,71). Didžiausias RA paplitimas stebėtas vyresnėse amžiaus grupėse (tarp 60-69 metų amžiaus bei vyresnių nei 80 metų gyventojų). Apskaičiuota, kad SpA paplitimas tarp vyrų yra 1,20% (95% PI 0,48-2,47), tarp moterų – 0,4% (95% PI 0,15-0,86). SpA paplitimas didesnis jaunesnėse amžiaus grupėse, sparčiai krinta tarp asmenų, vyresnių nei 69 metai, tačiau vyresnių nei 80 metų grupėje vėl padidėja. Didžiausias SpA paplitimas nustatytas 50-59 metų amžiaus grupėje. Apskaičiuotas atskirų SpA grupės ligų paplitimas: PsA paplitimas Vilniaus mieste yra 0,33% (95% PI 0,13-0,69), ReA paplitimas – 0,14% (95% PI 0,03-0,42), AS paplitimas – taip pat 0,14% (95% PI 0,03-0,42).

RA ir SpA paplitimas buvo standartizuotas pagal amžių ir lytį, remiantis 2004 metų pradžios Lietuvos populiacija, apskaičiuotas standartizuotas RA paplitimas yra 0,51% (95% PI 0,29-0,96) (standartizuotas pagal amžių RA paplitimas tarp vyrų yra 0, tarp moterų – 0,91% (95% PI 0,51-1,57)), o standartizuotas SpA paplitimas – 0,75% (95% PI 0,38-1,40). Standartizuotas pagal amžių SpA paplitimas tarp vyrų yra 1,21% (95% PI 0,47-2,62), tarp moterų – 0,39% (95% PI 0,14-0,93).

REZULTATŲ APTARIMAS

Reumatoidinio artrito paplitimas Vilniaus mieste

Atlikę tris tyrimus, gavome skirtingus RA paplitimo rodiklius. Atrodytų, patikimiausi duomenys turėtų būti gautieji iš RA sergančiųjų duomenų bazės – ją kuriant, duomenys apie sergančiuosius RA buvo gauti iš visų Vilniaus miesto poliklinikų ir vienintelio Vilniuje Reumatologijos centro. Taigi, šio tyrimo metu turėtų būti užregistruoti visi Vilniaus miesto gyventojai, sergantys RA, kurie dėl šios ligos lankosi pas reumatologą. Tačiau greičiausiai RA ligonių duomenų bazė neparodo realaus Vilniaus miesto RA ligonių skaičiaus, nes į ją nepateko neseniai susirgę pacientai, sergantieji lengva ligos forma ar esantys remisijoje, bei dėl to ar dėl kitų priežasčių per tiriamąjį laikotarpį (nuo 1999 iki 2004 pabaigos) neapsilankę pas gydytoją. Tą patvirtina ir RA ir SpA paplitimo tyrimo (apklausa telefonu) metu nustatytas didelis anksčiau RA ligonių duomenų bazėje neregistruotų RA atvejų skaičius (4 pacientai iš 16 nustatytų). Dėl to esame labiau linkę pasikliauti populiacinių RA paplitimo tyrimų duomenimis. Atliktame RA ir SRV paplitimo tyrime (apklausa paštu) gautas RA paplitimas – 0,32% (95% PI 0,18-0,57) - yra kiek mažesnis, nei galėjome tikėtis, remdamiesi kitų Europos šalių tyrimų rezultatais. Toks paplitimas yra nurodomas Pietų Europos šalyse, tuo tarpu Skandinavijoje, kitose Šiaurės Europos šalyse RA paplitimas siekia 0,44-0,81%. Šiaurės Europos šalims būdingesnę RA paplitimą (0,51% (95% PI 0,29-0,96)) gavome kitame – RA ir SpA paplitimo tyrime (apklausa telefonu). Tačiau galbūt šio tyrimo metu RA paplitimas galėjo būti dirbtinai padidintas dėl to, kad į apklausą atsakiusiujų daugumą sudarė vyresnio amžiaus moterys, kurios dažniausiai ir serga RA. Tačiau manome, kad paplitimo rodiklio standartizavimas pagal 2004 metų pabaigos Vilniaus miesto gyventojų

populiaciją turėjo panaikinti šią paklaidą, ir šis RA paplitimo rodiklis turėtų būti artimiausiais tikram RA paplitimui Vilniuje.

Apibendrinant galima teigti, kad RA paplitimas Vilniuje 2004 m. gruodžio 31 d. buvo 0,51% (95% PI 0,29-0,96). Ekstrapoliuodami šį skaičių visai Vilniaus populiacijai (436 607), apskaičiuojame, kad Vilniuje 2004 metų pabaigoje buvo apie 2227 asmenys, sergantys RA.

Sisteminės raudonosios vilkligės paplitimas Vilniaus mieste

SRV paplitimas Vilniaus mieste apskaičiuotas, remiantis dviejų tyrimų duomenimis. Manome, kad per Vilniaus miesto sergančiųjų SRV duomenų bazės kūrimo metus (1999 – 2004) keletą kartų pakartotinai atnaujinus duomenų bazę poliklinikų duomenimis, į ją buvo įtraukti visi ar beveik visi Vilniaus miesto gyventojai, sergantys SRV. Nėra duomenų, kad per šį laikotarpį pacientas, sergantis neabejotina SRV, nebūtų kereipęsis į gydymo įstaigą. Galbūt keletas SRV atvejų galėjo likti tarp neatsiliepusių į kvietimą dalyvauti apklausoje, tačiau tai neturėjo ryškiau pakeisti paplitimo skaičiaus. Taip pat gali būti, kad į šią duomenų bazę nepateko lengvi SRV atvejai dėl to, kad pacientai buvo įtraukiami griežtai pagal SRV klasifikacinius kriterijus. Duomenų bazės rezultatus lygindami su Europos šalyse nurodomais skaičiais, matome, kad SRV paplitimas Lietuvoje (0,0174% (95% PI 0,0137-0,0218)) yra vienas mažiausių Europoje. Gali būti, kad rodiklis yra kažkiek dirbtinai sumažintas dėl jau minėtų priežasčių. Antra, Lietuvos populiacija yra labai homogeniška baltųjų populiacija, kuriai ir turėtų būti būdingas nedidelis SRV paplitimas, lyginant su mišriomis ar afroamerikiečių populiacijomis. Taip pat negalima atmesti ir galimų genetinių populiacijos ypatumų.

Populiacinio tyrimo metu gautas paplitimas (0,0498% (95% PI 0,006-0,180)) yra kiek didesnis, nei aprašomas daugumoje Europos šalių. Galbūt tokios retos ligos paplitimo tyrimui mūsų pasirinkta imtis buvo gerokai per maža, ir nėra teisinga daryti išvadas, radus vos du ligos atvejus. Be to, šio tyrimo metu gautas paplitimo rodiklis greičiausiai yra dirbtinai padidintas dėl mažo atsakymo dažnumo (40,87%), nes į klausimyną buvo labiau linkę atsakyti tos populiacijos grupės, kurios kaip žinoma dažniau serga SRV. Šio populiacinio tyrimo duomenimis apskaičiavus minimalų SRV paplitimą, t.y. nustatytų atvejų skaičių padalinus iš visų apklaustųjų (10 000 asmenų), darant prielaidą, kad neatsakiusiųjų tarpe sergančiųjų SRV nepasitaikė, gautume turbūt

kiek realistiškesnį bei artimesnį duomenų bazės rezultatams skaičių – 0,02% (95% PI 0,0024-0,0722), arba 20/100 000 gyventojų.

Apibendrinant galima teigti, kad SRV paplitimas Vilniuje 2004 m. gruodžio 31 d. buvo 0,0174% (95% PI 0,0137-0,0218) arba 17,4/100 000 gyventojų, tai yra, Vilniuje 2004 metų pabaigoje gyveno apie 76 asmenys, sergantys SRV.

Seronegatyvių spondiloartropatijų paplitimas Vilniaus mieste

SpA paplitimas Vilniuje ištirtas, atlikus vieną populiacinį paplitimo tyrimą. Šio tyrimo duomenimis, SpA paplitimas Vilniaus mieste yra 0,62% (95% PI 0,33-1,06). Kadangi SpA paplitimas galėjo būti dirbtinai sumažintas dėl to, kad į apklausą atsakė daugiausiai vyresnio amžiaus moterys, o kaip žinia, SpA dažniausiai serga jaunesni vyrai, buvo apskaičiuotas standartizuotas pagal 2004 metų pradžios Vilniaus miesto populiaciją SpA paplitimas, kuris yra 0,75% (95% PI 0,38-1,40). Panašu, kad SpA paplitimas Vilniuje yra vienas iš didesnių Europoje, tai tik patvirtina hipotezę apie galimus geografinius SpA paplitimo svyravimus.

Apibendrinant teigiame, kad SpA paplitimas Vilniuje 2004 m. gruodžio 31 d. buvo 0,75% (95% PI 0,38-1,40). Ekstrapoliuodami šį skaičių visai Vilniaus populiacijai (436 607) [210], apskaičiuojame, kad Vilniuje 2004 metų pabaigoje buvo apie 3275 asmenys, sergantys SpA.

IŠVADOS

1. Darbo metu sukurti du klausimynai yra lengvai atkartojamos, jautrios ir specifinės priemonės, skirtos potencialiai sergančių uždegiminėmis reumatinėmis ligomis patikrai. Šias priemones galima sėkmingai naudoti tam, kad apklausos paštu ar telefonu metu būtų identifikuota mažesnė grupė tikėtinų ligonių detalesniam specifiniam ištyrimui.
2. Apklausa telefonu optimaliai patenkina šių dienų epidemiologinių tyrimų poreikius dėl didelio atsakymo dažnumo ir galimybės apklausą atlikti greitai.
3. Remiantis apklausos telefonu rezultatais, reumatoidinio artrito paplitimas Vilniuje 2004 metų pabaigoje buvo lygus 0,51% (95% PI 0,29-0,96). Apklausos telefonu duomenys patikimesni už duomenų bazės bei apklausos paštu rezultatus dėl pastarųjų tyrimų trūkumų.

4. Remiantis sergančiųjų sisteminė raudonąja vilklige duomenų bazės duomenimis, sisteminės raudonosios vilkligės paplitimas Vilniuje 2004 metų pabaigoje buvo lygus 0,0174% (95% PI 0,0137-0,0218) arba 17,4/100 000 gyventojų. Apklausos paštu rezultatai neatitinka tikrovės dėl mažo atsako dažnio bei itin nedidelio nustatytų atvejų skaičiaus.
5. Seronegatyvių spondiloartropatijų paplitimas Vilniuje 2004 metų pabaigoje buvo lygus 0,75% (95% PI 0,38-1,40).
6. Reumatoidinio artrito paplitimas Vilniuje yra gana artimas dažniausiai Europoje nurodomam šių ligų paplitimui. Sisteminės raudonosios vilkligės paplitimas Vilniuje yra vienas mažesnių Europoje, o nustatytas spondiloartropatijų paplitimas Vilniuje – didesnis už daugelyje kitų Europos šalių nurodomus paplitimo rodiklius.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Tyrėjams ir sveikatos apsaugos organizatoriams rekomenduojama vadovautis šiame darbe gautais duomenimis, nes jie atlikti pagal validizuotą metodiką ir vadovaujantis tarptautinėmis Europos antireumatinės lygos rekomendacijomis;
2. Telefoninių apklausų taikymas gali būti rekomenduojamas epidemiologiniuose tyrimuose, nes jas galima atlikti per trumpą laiko tarpą, o atsakymo dažnumas - pakankamai aukštas.
3. Tyrėjams rekomenduojame taikyti šiame darbe pristatytas lengvai atkartojamas, jautrias ir specifiskas priemones, skirtas galbūt sergančių uždegiminėmis reumatinėmis ligomis patikrai. Šie klausimynai turėtų būti naudingi populiaciniuose ligų paplitimo, sergamumo ir etiologijos tyrimuose.
4. Gydytojams reumatologams rekomenduojame atkreipti dėmesį į tai, kad reumatoidinio artrito duomenų bazės duomenimis, didelė dalis sergančiųjų reumatoidiniu artritu nėra įtraukti į poliklinikų sąrašus - tai yra retai lankosi ar visai nesilanko poliklinikoje - o tai gali atsiliepti pacientų gydymo kokybei.

ABOUT THE AUTHOR

Dalia Miltiniė

Personal data:

Maiden name: Adomaviciute

Date and place of birth: December 8, 1975, Vilnius, Lithuania

Nationality: Lithuanian

e-mail: dalia.adomaviciute@ekmi.vu.lt

Education:

1993–1999 - Faculty of Medicine, Vilnius University. Diploma of medical doctor;

1999-2000 – Vilnius University “Red Cross” hospital. Primary residency. Qualification of medical doctor;

2000-2002 – Clinic of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University.

Internist residency. Qualification of internist;

2002-2004 – Clinic of General Therapy and Rheumatology, Faculty of Medicine, Vilnius University. Rheumatologist residency. Qualification of rheumatologist;

2003-2008 – postgraduate studies in Rheumatology at Vilnius University Institute of Experimental and Clinical Medicine.

Professional experience:

1999-2000 - doctor-resident at “Red Cross” hospital in Vilnius;

1999-2000 - assistant at the Clinic of General Therapy and Rheumatology at Vilnius University;

2000-2004 - doctor-resident at Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics;

2000–2003 - research assistant at the Department of Clinical Rheumatology, Vilnius University Institute of Experimental and Clinical Medicine;

2004-present - rheumatologist at the Department of Rheumatology, Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics;

2008-present – junior research fellow at the Department of Clinical Rheumatology, Vilnius University Institute of Experimental and Clinical Medicine.