МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Д-Р АЛЕКСАНДЪР КРАСИМИРОВ АНГЕЛОВ

АВТОРЕФЕРАТ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
ПРОФ. Д-Р МАРИАНА ИВАНОВА ГОЙЧЕВА, ДМ

СОФИЯ
2024

За придобиване на ОНС „Доктор“ в сфера на висше образование
7. “Здравеопазване и спорт” по професионално направление
7.1. “Медицина”, научна специалност “Ревматология”

Дисертационния труд е написан на 202 страници, онагледен с 57 фигури и 13 таблици. Библиографията съдържа 316 заглавия. Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации, 3 участия в научни форуми и 2 научни проекта.

НАУЧНО ЖУРИ:

Вътрешни членове:

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дм

Доц. д-р Екатерина Иванова Иванова-Тодорова, дм

Външни членове:

Проф. д-р Мариела Генчева Генева-Попова, дм

Проф. д-р Николай Георгиев Николов, дм

Доц. д-р Севдалина Николова Ламбова, дм

Резервни членове:

Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дм

Проф. д-р Стоянка Георгиева Владева, дм

Дата на защита: 25.04.2024 г. от 14:00ч. в Аула, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД – София, бул. “Академик Иван Евстратиев Гешов” 15

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:
МИ: Миокарден Инфаркт
ПсА: Псориатичен Артрит
РА: Ревматоиден артрит
СпА: Спондилоартрит
СЗО: Световната здравна организация
СЛЕ: системен лупус еритематозус
ССЗ: Сърдечносъдови заболявания
СУЕ: Скорост на Утаяване на Еритроцитите
ВСЗ: Възпалителни ставни заболявания

На латиница:
AH: Arterial Hypertension
anti-CCP: Antibodies to Citrullinated Peptide
ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-CRP
ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMI: Body Mass Index
BSA: Body Surface Area
BSAPs: Body Surface Area Psoriasis
Chol: Cholesterol
CHI3L1, YKL-40: Chitinase-3-like protein 1
Crea: Creatinine
CRP: C-reactive Protein
DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DAS28: Disease Activity Score 28 joints C-reactive protein
DLQI: Dermatology Life Quality Index
DPAS: Dijon Physical Activity Score
EG: Endothelial Glycocalyx
EU GDPR: European Union General Data Protection Regulation
FER: Ferritin
FRS: Framingham Risk Score
GGT: Gamma-Glutamyl Transferase
GLS: Global Longitudinal Strain
Glu: Glucose
HbA1C: Glycated Hemoglobin
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index
HDL: High-Density Lipoprotein
HLA-B27: Human Leukocyte Antigen B27
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HPSE: Heparanase
HYAL: Hyaluronidase
IL-17: Interleukin 17
IMT: Intima-Media Thickness
INS: Insulin
LDI: Leeds Dactylitis Index
LEI: Leeds Enthesitis Index
LMR: Lymphocyte to Monocyte Ratio
LDL: Low-Density Lipoprotein

Lp-PLA2: Lipoprotein-associated Phospholipase A2
LYM#: Lymphocytes count
MDA: Minimal Disease Activity
MetS: Metabolic Syndrome
MONO#: Monocytes count
MPV: Mean Platelet Volume
MPVLR: Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio
MDS: Mediterranean Diet Score
mNAPSI: Modified Nail Psoriasis Severity Index
NEUT#: Neutrophils count
NLM: Neutrophil to Lymphocyte Ratio
OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology
PASI: Psoriasis Area Severity Index
PECAM-1 or **CD31**: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1
PGA: Physician Global Assessment
PLR: Platelet to Lymphocyte Ratio
PLT: Platelets
PMR: Platelet to Monocyte Ratio
PtGA: Patient global assessment
PtPAIN: Patient pain scale
PsAID: Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life
QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RAQoL: Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire
RDW: Red Cell Distribution Width
RF: Rheumatoid Factor
RPR: Red cell Distribution Width to Platelet Ratio
SF-36: Short Form Health Survey
SYND1 or **CD138**: Syndecan-1
TG: Triglycerides
TNFα: Tumor Necrosis Factor Alpha
U: Urea
UA: Uric Acid
VAS: Visual Analogue Scale
VCAM1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Псориатичният артрит (ПсА) е хетерогенно, хронично възпалително заболяване, което засяга предимно ставите, сухожилията, ентезите и кожата. През последните десетилетия научната литература показва, че пациентите с ПсА са изправени пред повишен риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), подчертавайки системния характер на състоянието. Необходимостта от цялостно разбиране на тази връзка никога не е била по-належаща, тъй като асоциацията на възпалителния артрит и ССЗ обуславя както клинични предизвикателства, така и възможности за интервенция.

В тази дисертация ние използваме многостранен подход за изясняване на сърдечно-съдовите рискове, свързани с ПсА. Чрез използване на широк спектър от индекси за активност на заболяването и метаболитното състояние, иновативни серумни маркери и образно-диагностични техники като ултразвук на сърцето и каротидните съдове, ние се стремим да осигурим холистично разбиране на сърдечно-съдовите последици при ПсА. Тази разгърната методология предлага по-задълбочен поглед върху системния характер на заболяването, полагайки основата за по-целенасочен терапевтичен подход. Големи кохортни епидемиологични проучвания сочат, че възпалително - ставните болести са свързани с повишена заболеваемост и смъртност от ССЗ, но все още механизмите и детайлите на взаимовръзката между възпалението и СС усложнения остават неясни. Данни от литературата показват, чрез използването на рискови алгоритми и корекция за традиционните рискови фактори за ССЗ, че може би възпалението, а не конкретната нозологична единица е отговорно за тежестта на ССЗ. За да проучим сравнителните характеристики и установим кардиоваскуларния риск при типично синовиално и типично ентезопатно възпаление, решихме да разширим обхвата на проучването и да добавим група от пациенти с ревматоиден артрит (РА).

ПсА и РА са заболявания с голяма социална значимост, значителна коморбидност, които са свързани с повишени разходи за здравната система и пациента. Освен тъканно-специфични локални възпалителни реакции при ПсА и РА е налично и значително неспецифично системно възпаление. Наличието на различни подлежащи механизми и променлив възпалителен товар води до разнообразна патогномонична проява на ССЗ.

Възпалителният процес, присъщ на ПсА, не само предизвиква ставни и кожни прояви, но също така оказва широко въздействие върху различни органи и системи. Съдовият ендотел, динамичен монослой от клетки, покриващи вътрешността на кръвоносните съдове, служи като критичен интерфейс между циркулиращата кръв и подлежащите тъкани. Смущенията в неговата функция, до голяма степен предизвикани от възпалителни процеси, играят основна роля в патогенезата на атеросклерозата и последващите сърдечно-съдови усложнения.

Ендотелният гликокаликс (EG), тънък гелообразен слой, който покрива луминалната страна на съдовия ендотел, наскоро беше идентифициран като централен играч в тези взаимодействия. EG действа като бариера, модулираща клетъчната адхезия, коагулацията и съдовата пропускливост. При състояния на хронично възпаление, като ПсА, EG е компрометиран, което води до неговото разграждане, феномен, който значително допринася за ендотелната дисфункция. Разбирането на молекулярните механизми, включително участието на ензими - шеддази като хепараназа и хиалуронидаза, може да предостави нови прозрения за патогенезата на заболяването и потенциални терапевтични таргети. Ролята на специфични маркери в тази връзка остават да бъдат изяснени. EG е показателен за най-ранните фази на атеросклерозата и това може да революционизира начина, по който подхождаме, диагностицираме и потенциално лекуваме сърдечно-съдовите последици от хроничните възпалителни състояния.

Нашата цел е да анализираме влиянието на болестта, оценена с различни серологични биомаркери и ехографски методики, като интима-медиа дебелината (IMT) и спекъл-трекинг ехокардиографията (STE) върху структурата и функцията на СС комплекс при пациенти с прототипни представители на възпалително ставни заболявания като ПсА и РА за отдиференциране на разликите между отделните нозологични единици. Проявата на ССЗ варира при различните пациенти с артрит, продиктувана от техните уникални патофизиологични характеристики. Например, метаболитният синдром, който предразполага към ССЗ, е по-разпространен при ПсА, отколкото при други възпалителни артрити. Такива нюанси подчертават необходимостта от адаптиране на стратегии за оценка и управление на сърдечно-съдовия риск за пациенти с артрит.

Стремим се към разкриването на сложни взаимовръзки, предлагайки цялостен преглед на настоящото разбиране за сърдечно-съдовия риск при ПсА съпоставяйки го с РА и здрави контроли. Поради факта, че множество рискови фактори допринасят за появата и прогресията на ССЗ, последните постижения в ревматологията хвърлиха светлина върху сложната връзка между хроничните възпалителни състояния, като ПсА и сърдечно-съдовото здраве. Наблюденията подчертават не само системния характер на тези състояния, но също така предполагат споделена патогенетична основа. Това потенциално припокриване между хроничното възпаление, характерно за ревматичните заболявания и патологичните промени, наблюдавана при атеросклерозата, е от основно значение, насърчавайки идеята за преплетена патогенеза.

Отвъд сферата на възпалението, ролята на имунната система, обхващаща както вродения, така и адаптивния имунитет, се очертава като ключов играч. Провъзпалителните цитокини и други имунни медиатори демонстрират способността да акцелерират ендотелното увреждане, като по този начин действат като потенциални ускорители в развитието на ССЗ. Преплетената връзка между хронични възпалителни състояния и сърдечно-съдови заболявания не е нова. В продължение на десетилетия изследователите проучват как състояния като ПсА разширяват влиянието си отвъд възпалението на ставите. Системните последици от тези състояния, особено върху сърдечно-съдовото здраве, се превърнаха в основен фокус на множество проучвания.

ССЗ са доминиращ проблем за здравето в световен мащаб, разбирането на всички потенциални рискови фактори, включително тези, произтичащи от състояния като ПсА, са от първостепенно значение. Ако се установи причинно-следствена връзка, това може да проправи пътя за нови терапевтични интервенции, насочени към самия генезис на сърдечно-съдовия риск.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на прочуването

Целта на настоящия дисертационен труд е да проведе изчерпателен анализ на сърдечно-съдовите рискови фактори при болни от ПсА. Този анализ се поставя в контекст на сравнение с група пациенти, страдащи от РА, както и с контролната група, съставена от здрави индивиди. Сравнителният подход ни позволява да идентифицираме потенциални различия в сърдечно-съдовите рискови профили и асоциираните с тях патофизиологични механизми между тези две нозологични единици. Също така, детайлно разглеждаме ролята на специфични биомаркери, клинико-диагностични средства и физиологични параметри в оценката на сърдечно-съдовата ангажираност и структурните промени в ендотелния гликокаликс сред тези популации пациенти.

Задачи

За постигане на посочената цел бяха формулирани следните задачи:

1. Да се изследват взаимовръзките между болестната активност и ключови клинико-лабораторни показатели, характеризиращи възпалителния процес и метаболизма.
2. Да се анализира влиянието на качеството на живот, физическа активност и диета върху болестната активност и сърдечносъдово ангажиране.
3. Да се проучат потенциалните корелации с промени в клетъчните съотношения между различните изследвани групи, като се използва този подход като иновативен и лесно достъпен метод за оценка на състоянието на пациентите с възпалителни ставни заболявания.
4. Да се оцени сърдечносъдовото ангажиране чрез ултрасонографско изследване на каротидни артерии за измерване на IMT и ехокардиография за определяне на GLS.
5. Да се изчисли сърдечносъдовия риск с помощта на валидирания калкулатор QRISK3, последвано от корелационен и предиктивен анализ, за да се оцени връзката между рисковия профил и клиничните показатели при пациентите с възпалителни ставни заболявания.
6. Да се определят серумните концентрации, статистически значимите корелации и предиктивна стойност на ключови експериментални биомаркери - YKL-40, SYND-1, HYAL, HPSE, VCAM1, PECAM при болни с ПсА и да се сравнят с тези при здрави контроли и болни с РА

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Включващи и изключващи критерии

3.1.1. Включващи критерии:

1. Мъже и жени, навършили възраст над 18 г.;
2. Потвърдена диагноза ПсА, съгласно CASPAR класификационните критерии (2006 г.);
3. Различна продължителност и активност на болестта;
4. Пациенти, лекувани с различни терапевтични режими, съобразно стандарта за лечението на съответното заболяване;

3.1.2. Изключващи критерии:

1. Възраст над 65 г.;
2. Настояща активна остра или хронична инфекция, включително остър или хроничен вирусен хепатит В и С, HIV инфекция или туберкулоза;
3. Анамнеза за онкологично заболяване в последните 5 г.;
4. Диагностицирано възпалително заболяване, различно от ПсА и РА, включително и неограничаващо се само до саркоидоза, системен лупус еритематодес и реактивен артрит (на лица с диагностициран хроничен улцерозен колит или болест на Crohn се позволява участие в проучването);
5. Значима коморбидност (кардиоваскуларна, неврологична, бъбречна, чернодробна, метаболитна, белодробна, гастроинтестинална, хематологична, имунологична и др.) – нестабилно или неконтролирано остро или хронично заболяване;
6. Други заболявания, включително психични, които по мнение на изследователя са неподходящи за включване на болния в проучването;

3.2. Подход на изследването

1. Проспективен подбор на подходящи пациенти от 2018 г. до 2023 г.
2. Предоставяне на подробна информация за проучването на потенциално подходящите пациенти. Осигуряване на време за размисъл и консултация с личен лекар или семейство. Подписване на информирано съгласие от страна на пациента

и медицинския изследовател. Две копия на съгласието - едно за изследователския екип и едно за пациента.

3. Събиране на изчерпателни клинични данни за болните, включени в проучването, които бяха надлежно кодирани и достъпни само за изследователския екип (спазвайки общият регламент за защита на личните данни - EU GDPR).
4. Провеждане на венепункция за вземане на периферна венозна кръв за анализ. Съхраняване на серум на -80°C в рамките на 60 минути от отделянето на пробата.
5. Координиране с кардиологичен екип за провеждане на спекъл-трекинг ехокардиография.
6. Извършване на ехография на каротидни артерии за определяна на IMT.
7. Изчисляване на индивидуалните резултати от попълнените въпросници, индекси и ВАС.
8. Анализ на серумите от имунологичен екип.
9. Статистическа обработка на данните

3.3. Дизайн на проучването

В рамките на крос-секционното изследване бяха анализирани демографските характеристики, клиничните показатели на активност на заболяването, включително синовит, ентезит и дактилит, както и физическата функция на пациентите. Освен това бяха оценени и хранителните навици на пациентите чрез специализирани въпросници. Лабораторните резултати, включващи традиционни и иновативни биомаркери като TNF, VCAM, PECAM, YKL-40, IL17, HPSE, Lp-PLA2, SYND-1 и HYAL, бяха също интегрирани в изследването. Оценка на сърдечно-съдовия риск беше проведена чрез специализирани калкулатори, включително ехография. Всички тези данни бяха синтезирани и агрегирани в специално разработен протокол за изследването. Базовите данни за всички участници (n= 99) бяха обобщени и подложени на крос-секционен анализ. Допълнително, сравнителен анализ на таргетните биомаркери беше извършен у 60 пациенти от изследваната кохорта и 20 здрави индивиди, за да се определи евентуална разлика в серумните концентрации на тези маркери между отделните нозологични единици и здравите участници.

3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването

3.4.1. Клинични методи

3.4.1.1. Анамнеза и статус

В процеса на клинично изследване, особено внимание беше обърнато на събирането на анамнестични данни за всеки пациент - задълбочена информация относно давността на заболяването, както и наличните усложнения, лечение и съпътстващите заболявания. На всички болни бе снет подробен мускулно-скелетен и кожен статус за детекцията на активен синовит, ентезит, теносиновит и гръбначно засягане.

3.4.1.2. Оценъчни средства за активност на заболяването

- **Joint Count 68/66 – 66/68-swollen and tender joint count (SJC66/TJC68):** Това е ключово оценъчно средствоза изследване на ревматични заболявания и измерва 66 оточни и 68 болезнени стави. Максималната стойност може да достигне 134, където по-високите стойности указват по-голяма болестна активност. Одобрен е от OMERACT и е разработен в съответствие с филтър 2.1 (1).

- **Psoriasis Area Severity Index (PASI):** Индексът може да варира от 0 до 72. Той комбинира фактори като еритема, индурация и десквамация, като ги умножава по процент на засегнатата област. По-високите стойности указват по-тежък псориазис (2).

- **Body Surface Area Psoriasis (BSAP)** се измерва в проценти, като 100% означава, че цялата кожа е засегната. Референтните стойности могат да варират, но обикновено по-високите стойности указват повишено кожно засягане (2).

- **Leeds Enthesitis Index (LEI)** е дихотомна скала от 0 до 6, където 0 е 'неболезнено' и 1 е 'болезнено' за 6 специфични анатомични места. По-високите стойности обозначават по-тежък ентезит (2).

- **Leeds Dactylitis Index (LDI):** използва се дактилометър за измерване на обиколката и болезнеността на пръстите. Индексът може да бъде комплексен, като обхваща и контралатералните пръсти за сравнение (2).

- **Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI):** За всеки нокът се оценяват 7 характеристики. Въпреки че не съществува строго определена максимална стойност, по-високите стойности са свързани с по-тежка форма на заболяването (3).

- **Physician Global Assessment (PGA):** Оценява се по визуално аналогова скала (VAS), обикновено от 0 до 100 мм, където по-високите стойности указват на по-тежка клинична картина (3).
- **VAS for Musculoskeletal Manifestations (PhysMSK)** и **VAS for Dermatologic Manifestations (PhysSk):** И двете се оценяват по VAS скала от 0 до 100 мм. GRAPPA препоръчва отделна оценка на кожните и ставните прояви, тъй като те може да варират (3).
- **Disease Activity Score 28 joints C-reactive protein (DAS-28-CRP):** Скалата обикновено е от 0 до 10, където стойности над 5.1 указват висока активност на заболяването (3).
- **ASAS критерии за възпалителен тип болка в гръбнака (2009г.):** 1) Възраст при началото под 40 години; 2) Подобрение при движение; 3) Нощна болка или събуждане от болка втората половина на нощта: 4) Неусетно/скрито начало на болката; 5) Без подобрение от почивка; Когато са налице четири от тези пет критерия, вероятността, че става въпрос за възпалителен гръбначен болест, се счита за висока с чувствителност 79.6% и специфичност 72.4% (4)
- **Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA):** DAPSA се изчислява, като се използват резултатите от TJC68 и SJC66, глобална оценка на пациента и оценка на болката на VAS, и нивото на C-реактивния протеин (CRP). DAPSA ≤14 представлява състояние на ниска активност на заболяването, а резултат ≤4 представлява ремисия, 15-28 умерена, >28 висока болестна активност (3).
- **ASDAS-CRP** е индекс, който се използва за оценка на активността на анкилозиращ спондилит и други сродни заболявания. Скалата и референтните стойности могат да варират. Състоянието на болестната активност оценихме посредством изчисляване на индекса Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), използвайки C-реактивен протеин (CRP), съгласно стандартната формула чрез онлайн калкулатор (https: //www.asasgroup .org). Той беше интерпретиран като неактивна

болест / ниска болестна активност ASDAS-CRP <2.1 или висока / много висока активност на заболяването ASDAS-CRP ≥ 2.1 (5,6).

- **Minimal Disease Activity (MDA):** Съдържа 7 критерия и пациентът се счита за MDA, ако отговаря на 5 от тях. Този индекс се използва за оценка на минималната болестна активност (7).
- **Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI):** в скала 0 – 10 се измерва дискомфорт, болка и умора (0 не е проблем, а 10 е най-лошият проблем) в отговор на шест въпроса, зададени на пациента, отнасящи се до петте основни симптома на аксиален спондилоартрит. Включва 6 въпроса, свързани с характерните симптоми на болестта (болка в гърба, умора, болка в периферните стави и ентезите, скованост – тежест и продължителност). Нивото беше интерпретирано като неактивно заболяване при BASDAI < 4 и наличие на болестна активност, при величина на параметрите над посочената прагова стойност (8).
- **Patient pain scale (PtPAIN) :** визуално аналогова скала за оценка на болка при пациента. От 0-100мм (9).
- **Patient global assessment (PtGA) :** глобална оценка на пациента за заболяването. От 0-100мм (9).

3.4.1.3. Оценка на сърдечно-съдов риск

- **Метаболитен синдром (MetS)** е комплекс от условия, включващи затлъстяване, инсулинова резистентност, хипертония и дислипидемия. Според International Diabetes Federation, диагнозата изисква наличието на BMI над 30 kg/m2 или обиколка на талията ≥ 102 см при мъжете и ≥ 88 см при жените, плюс още два от следните пет компонента:; Triglycerides ≥ 1.7 mmol/L; HDL < 1.03 mmol/L при мъже; < 1.29 mmol/L при жени; Артериално кръвно налягане ≥ 130 / 85 mm Hg ; Кръвна глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/L (10).
- **QRISK®3** е валидиран алгоритъм, разработен с цел оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване през следващите 10 години. Рискът се изразява в проценти, като по-високия процент указва по-голям риск. Това оценъчно средство е широко приложимо в клиничната практика и се използва за идентификация на лица с висок риск, които могат да се възползват от превантивни мерки, като изменение на начина на живот или

медикаментозно лечение. QRISK®3 комбинира различни параметри, включително възраст, пол, BMI, лечение с ГКС, наличие на артрит или системен лупус, кръвно налягане, холестеролови нива, състояния като диабет, за да предостави обобщена оценка на риска. Един от най-всеобхватните валидирани калкулатори за сърдечно-съдов риск (11).

- **Body Mass Index (BMI)**, измерва телесната маса в отношение към височината. Високият BMI е свързан с по-голям сърдечно-съдов риск. Според СЗО - Нормално тегло: BMI между 18.5 и 24.9; Наднормено тегло: BMI между 25 и 29.9; Обезитет I степен: BMI между 30 и 34.9; Обезитет II степен: BMI между 35 и 39.9 Обезитет III степен: BMI 40 или повече; Тези стойности са общоприети стандарти и се използват широко в медицинската практика за оценка на риска от различни заболявания, включително сърдечно-съдови. Важно е да се отбележи, че BMI не взема под внимание разпределението на мазнините в тялото или мускулната маса, и затова сам по себе си не може да бъде използван като абсолютен индикатор за здравословното състояние на индивида.
- **Артериалната хипертония (АХ)** е характеризирана с постоянно повишено кръвно налягане. Системно налягане ≥ от 130 и/или диастолично налягане ≥ от 85 mm Hg се счита за хипертония.
- **Body Surface Area (BSA)** се използва за нормализация на различни кардио-параметри. Референтните стойности за BSA варират, но обикновено се измерват в квадратни метри.

3.4.1.4. Качество на живот и обременяване от болестта

- **The Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) :** Този валидиран въпросник е специално разработен за оценка на обременяване от болестта при пациенти с псориатичен артрит. Въпросникът обхваща различни аспекти на живота на пациента, които могат да бъдат засегнати от заболяването, включително физическа активност, емоционално и психологическо състояние, работоспособност и социални взаимодействия. Оценката се извършва като се съберат и усреднят отговорите на всички въпроси, и резултатът се използва за оценка на общото състояние на пациента. Включва 12 въпроса с отговор от 0-10 (0 не е проблем, а 10 е най-лошият проблем) (12).

- **RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire)** : Въпросникът е специфичен за ревматоидния артрит и оценява как заболяването засяга различни аспекти на ежедневния живот на пациента, включително физическата активност, емоционалното състояние и социалните взаимодействия (13).
- **The Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) :** специфичен за псориатичен артрит, този въпросник се фокусира върху начина, по който заболяването засяга ежедневния живот на пациента, включително физическа активност и социални взаимодействия (14).
- **Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) :** Този въпросник се използва и при пациенти с аксиално засягане при псориатичен артрит и оценява въздействието на болестта върху качеството на живот. Референтните стойности зависят от контекста и популацията, но по-високите стойности обикновено сочат по-лошо качество на живот (15).
- **Dermatology Life Quality Index (DLQI) :** Този въпросник измерва въздействието на кожните заболявания върху качеството на живот и включва десет въпроса, които се отнасят до симптоми и чувства, дейности и лични отношения. Референтните стойности: 0-1 (без ефект), 2-5 (лек ефект), 6-10 (умерен), 11-20 (тежък), 21-30 (много тежък) (3).
- **Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)** се фокусира върху ежедневните активности и задачи, които могат да бъдат затруднени от артритни заболявания. Въпросникът включва различни категории, като самостоятелност в домашните условия, ходене и хващане на предмети. Референтните стойности зависят от популацията и контекста, но по-високите резултати обикновено сочат по-лошо функционално състояние (16).
- **The Short Form Health Survey (SF-36) :** това универсално средство за оценка на качеството на живот измерва осем домейна, включително физическа функция, емоционална функция, енергия и общо здравословно състояние. Референтните стойности могат да се използват за сравнение с нормативни данни за съответната възрастна група и пол. набор от общи, кохерентни и лесно приложими мерки за качество на живот (17).

3.4.1.5. Физическа активност и диета

- **Mediterranean Diet Score (MDS)** оценява спазването на средиземноморска диета, която е свързана с намален сърдечно-съдов риск. Скалата на MDS е от 0 до 9, като по-висок резултат указва по-добро съблюдаване на диетата. Това е един от най-проучените и валидирани въпросници за диета в световен мащаб (18,19).
- **Dijon Physical Activity Score (DPAS)** : валидиран въпросник за физическа активност. Този въпросник е разработен с цел измерване на физическата активност на индивида, като се взимат предвид различни аспекти като продължителност, интензивност и честота на физическите упражнения или активности (20).
- **Short frequency questionnaire (SfdietQuest)** : кратък валидиран въпросник за диета и навици изграден от университет Лийдс (21).

3.4.2. Ултрасонографска образна диагностика

3.4.2.1. Спекъл трекинг ехокардиография

Глобалният лонгитудинален стрейн (Global Longitudinal Strain, GLS) е параметър, измерван чрез спекъл трекинг ехокардиография, който предоставя информация за миокардната деформация или съкращението на сърдечната мускулатура в лонгитудинална насока. Този параметър е изключително чувствителен към ранни промени в сърдечната функция и се счита за един от най-предсказуемите маркери за кардиомиопатии и други сърдечни заболявания. Спекъл трекинг ехокардиографията е технология, която използва "спекъли" или малки, ясно разграничими области в ехогенната структура на миокарда, за да следи движението на сърдечната мускулатура през цикъла на съкращение и разтягане. Това позволява крайно прецизна оценка на различни аспекти на сърдечната функция, като GLS. Референтните стойности за GLS варират в зависимост от методологията на измерване и апаратурата, но обикновено се счита, че нормалните стойности са между -18% и -22%. Стойности, които са по-високи (по-близо до нула или положителни), обикновено са индикатор за нарушена сърдечна функция. В контекста на сърдечно-съдовия риск, измерването на GLS може да предостави ранни сигнали за миокардна исхемия, кардиомиопатия или други състояния, които могат да повлияят на сърдечната функция и да увеличат риска от сърдечно-съдови събития, като инфаркт или инсулт. Следователно, GLS е важен параметър за интегриране в общата стратегия за управление на сърдечно-съдовия риск (22). Изследването бе проведено от опитни специалисти по кардиология в УМБАЛ “Александровска” и УМБАЛ “Св. Иван Рилски” с ехограф General Electric (GE E95).

3.4.2.2. Ехография на каротидни артерии

Интима-медия дебелината е параметър, измерван чрез ултрасонография на каротидните артерии, който се използва като биомаркер за атеросклероза и сърдечно-съдов риск. IMT представлява дебелината на двата основни слоя на стената на артерията - интима и медиа. Високите стойности на IMT са асоциирани с повишен риск от сърдечносъдови заболявания, като коронарна болест, инсулт и периферна артериална болест (23). Използвахме се високофреквентна линеарна сонда 15 Mhz и специализирания софтуер quality IMT (qIMT) на ESAOTE (MyLab 70), който автоматизирано измерва дебелината на интима медия на каротидната артерия, изчислявайки стандартно отклонение и верифициране на стойността.

3.4.3. Лабораторни изследвания

Кръвните проби на пациентите са взети сутрин на гладно след 12 часово гладуване от опитен клиничен лаборант. Част от пробите са изпратени за своевременно изследване в клинична и имунологична лаборатория към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД. След разпределение на отделения серум, в равни порции в отделни фиолки, той бива замразен в рамките на 60 минути от вземането на пробата във фризер на -80°C за съхранение до извършване на изследването.

3.4.3.1. Клетъчен, имунологичен и биохимичен анализ

В настоящото проучване използвахме поточна цитометрия като наш основен методологичен подход за количествено измерване на основни хематологични маркери. Тази техника предлага висока прецизност и възпроизводимост. По-долу са маркерите, представляващи интерес:

- **Левкоцити (WBC):** Референтният диапазон е между 3.50 - 10.80 x 10^9/L;
- **Тромбоцити (PLT):** Референтен диапазон 112 - 330 x 10^9/L;
- **Лимфоцити (LYM#):** Референтен диапазон 1.00 - 4.50 x 10^9/L;
- **Моноцити (MONO#):** Референтен диапазон 0.40 - 1.10 x 10^9/L;
- **Неутрофили (NEUT#):** Референтен диапазон 2.00 - 7.00 x 10^9/L;

- **Ширина на разпределение на еритроцитите (RDW):** Този параметър показва променливостта в размера на еритроцитите. Референтен диапазон 11.50 - 14.00 %

- **Среден обем на тромбоцитите (MPV):** Това дава представа за размера на тромбоцитите, което може да бъде индикатор за функцията на тромбоцитите и способността на тялото да образува съсиреци. Увеличеният MPV често корелира с повишеното активиране на тромбоцитите. Референтен диапазон 6.2 - 10.6 фемтолитра (fm)

За допълнителна детайлност в анализа бяха изчислени различни хематологични съотношения. Тези съотношения предоставят допълнителна информация, която не може да бъде получена само чрез отделни параметри. Бяха оценени следните съотношения:

- **Съотношение неутрофили към лимфоцити (NLM):** Това съотношение служи като възпалителен маркер и варира при различните патологични състояния. Референтен диапазон: 1.5-3.0 (24);

- **Съотношение тромбоцити към лимфоцити (PLR):** Обикновено използвано като прогностичен фактор при различни видове рак, това съотношение също играе роля на възпалителен маркер. Референтен диапазон: 100-200 (25);

- **Съотношение лимфоцити към моноцити (LMR):** Това съотношение предоставя допълнителна информация за състоянието на имунната система и често се взема предвид при инфекциозни заболявания и злокачествени заболявания. Референтен диапазон: 2.0-5.0 (26);

- **Съотношение тромбоцити към моноцити (PMR):** Това по-рядко използвано съотношение предоставя друга гледна точка на системното възпаление. Референтен диапазон: Все още не е стандартизиран ;

- **Съотношение на ширината на разпределение на еритроцитите (RDW) към тромбоцитите (RPR):** Обикновено по-високото съотношение на RPR може да означава основно хронично заболяване или възпаление. Референтен диапазон: Все още не е стандартизиран;

- **Съотношение среден обем на тромбоцитите към лимфоцити (MPVLR):** Това съотношение се проучва за възможните му последици при възпалителни състояния и рак. Референтен диапазон: Все още не е стандартизиран;

Чрез лабораторен анализ на пробите се изследваха и следните релевантни относно сърдечно-съдов риск и активност на заболяването маркери:

- **Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ):** Референтния диапазон варира в зависимост от възраст и пол, обикновено < 22 mm/hr за мъже и < 29 mm/hr за жени;
- **С-реактивен протеин (CRP):** Референтен диапазон <6 mg/L;
- **Креатинин (Crea):** Референтните диапазони до 134.00 µmol/l при мъже и до 96 µmol/l при жени;
- **Урея (U):** Референтен диапазон до 60.00 U/L;
- **Пикочна киселина (UA):** Референтният диапазон е 200.00 - 420.00 µmol/l при мъже и 142.00 - 340.00 µmol/l при жени;
- **Гама-глутамил трансфераза (GGT):** Референтният диапазон е 0-30 U/L;
- **Феритин (FER):** Референтният диапазон е 24-336 ng/mL за мъже и 11-307 ng/mL за жени;
- **Глюкоза (Glu):** Референтен диапазон 3.50 - 6.10 mmol/l;
- **Гликиран хемоглобин (HbA1C)** е показател, използван широко за оценка на средното ниво на кръвната глюкоза през последните 2-3 месеца. Изследването на HbA1C е считано за стабилно и достоверно и се използва както в клиничната практика, така и в научни изследвания. Референтни стойности: Нормални нива: 4–5.6% Предиабет: 5.7–6.4% Диабет: 6.5% или повече;
- **Инсулин (INS):** Референтният диапазон е 3-17 mkIU/mL;

HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) и **QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)** са две широко използвани методики за оценка на инсулиновата резистентност и инсулиновата чувствителност. Тези два индекса се изчисляват на базата на концентрациите на глюкоза и инсулин в кръвта и предоставят информация за метаболитното състояние на индивида.

- HOMA-IR Формула: HOMA-IR = (Глюкоза в плазмата [ммол/л] x Инсулин [µU/ml]) / 22.5 Референтен диапазон: < 2.5 (нормална инсулинова чувствителност), > 2.5 (инсулинова резистентност) (27)

- QUICKI Формула: QUICKI = 1 / [log(Инсулин [μU/ml]) + log(Глюкоза [mg/dl])] Референтен диапазон: > 0.33 (нормална инсулинова чувствителност), < 0.33 (намалена инсулинова чувствителност) И двете измервания се използват широко в научните изследвания и клиничната практика, за да се идентифицират лицата с повишен риск от развитие на диабет тип 2 или други метаболитни състояния (27).

HOMA-IR е един от най-използваните индекси за оценка на инсулиновата резистентност в клиничните и епидемиологичните изследвания. Неговите предимства включват лесната и стабилна методология за изчисление, както и големия брой публикации, в които е използван. QUICKI, от друга страна е предложен като по-точен индикатор за инсулинова чувствителност и е показал, че има малко по-добра корелация със стандартните тестове за инсулинова чувствителност в сравнение с HOMA-IR(28).

- **Общ холестерол (Chol)** има нормални стойности по-малко от 5.2 mmol/L, повишени между 5.2-6.2 mmol/L и високи над 6.2 mmol/L;
- **Липопротеини с висока плътност (HDL)** е нормален над 1.55 mmol/L и нисък под 1.04 mmol/L;
- **Липопротеини с ниска плътност (LDL)** е оптимален под 2.6 mmol/L, среден между 3.4-4.1 mmol/L и висок над 4.9 mmol/L;
- **Липопротеини с много ниска плътност (VLDL)** нормален диапазон от 0.13 до 0.52 mmol/L;
- **Триглицериди (TG)** са нормални под 1.7 mmol/L, повишени между 1.7-2.3 mmol/L и високи над 2.3 mmol/L;
- **Отношението между Chol/HDL** е един индикатор, който се използва за оценка на риска от сърдечно-съдови заболявания. По-ниска стойност се счита за по-добре и указва по-малък риск. Обикновено целевите стойности за този индекс са по-ниски за жени в сравнение с мъжете. Нормалните стойности могат да варират, но обикновено целевите стойности са: Chol/HDL под 5: счита се за нормално или нисък риск. Отношение Chol/HDL над 5: указва повишен риск от сърдечно-съдови заболявания (29).
- **Човешки левкоцитен антиген Б27 (HLA-B27)** изследван чрез флоуцитометрична имунофенотипизация (30)

- **Ревматоиден фактор IgM (RF)** по ELISA метод. Измерва се в IU/mL, като референтната стойност е >20;

- **Антителата срещу циклични цитрулинирани пептиди (anti-CCP)** по ELISA метод. Също се измерва в U/mL, където стойности над 20 U/mL се считат за патологични;

3.4.3.2. Експериментални биомаркери

Изследването на биомаркерите бе проведено от опитни специалисти в лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ "Св. Иван Рилски" ЕАД, спазвайки инструкциите на производителя. За определянето на биомаркерите бе приложен твърдофазен имуноензимен метод, използвайки търговски *ELISA* китове.

- **Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)**: за количествено определяна на Lp-PLA2 в серум бе използван търговски *ELISA* кит *HUMAN Lp-PLA2/PLA2G7/PAF-AH Lp-PLA2* (*ThermoFisher Scientific*); *Cat.№:EH304RB.* Аналитична чувствителност 8.1 ng/mL. Обхват на анализа 8.19-2000 ng/mL;
- **Heparanase (HPSE):** за количествено определяне на серумната концентрация на хепараназа беше използван *Human Heparanase ELISA* кит *(Abbexa) Cat.№:abx151795* с аналитична чувствителност <13.3 pg/mL. Обхват на анализа 31.2 - 2000 pg/mL;
- **Hyaluronidase (HYAL):** за количествено определяне на серумната концентрация на хиалуронидаза беше използван *Human Hyaluronidase ELISA кит (Abbexa) Cat.№: abx350613* с аналитична чувствителност 1.88 ng/mL. Обхват на анализа 3.13 - 200 ng/mL;
- **Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM1) :** за количествено определяне на серумната концентрация на VCAM1 беше използван *Human VCAM1 ELISA кит (ELK Biotechnology); Cat.№: ELK1256* с аналитична чувствителност 0.29 ng/mL; Обхват на анализ 0.79 - 50 ng/mL;
- **Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1 или CD31):** за количествено определяне на серумната концентрация на PECAM-1 беше използван *HUMAN PECAM CD31 ELISA кит (Abbexa) Cat.№: abx250160* с аналитична чувствителност 18.8 pg/mL. Обхват на анализа 31.2 - 2000 pg/mL;

- **Тумор некрозис фактор алфа (TNFα):** *Diaclone Human TNFα ELISA* кит *Cat.№: 950.090.090* с аналитична чувствителност 8 pg/mL. Обхват на анализ 25 - 800 pg/mL;
- **Интерлевкин 17-А (IL-17A):** за количествено определяне на серумната концентрация на IL-17A беше използван *Human IL-17A ELISA кит (Diaclone) Cat.№:850.940.096* с аналитична чувствителност 2.3 pg/ml. Обхват на анализа: 3.125-1000 pg/ml;
- **Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1 или YKL-40):** за количествено определяне на серумната концентрация на Chitinase-3-like protein 1 беше използван *HUMAN Chitinase-3-like Protein 1 (CHI3L1) ELISA кит (Abexxa) Cat.№:abx575447* с аналитична чувствителност 37.5 pg/mL. Обхват на анализа 62.5 - 4000 pg/mL;
- **Syndecan-1 (SYND1 или CD138)**: за количествено определяне на серумната концентрация на Syndecan-1 беше използван *HUMAN sCD138 (Syndecan-1) (Diaclone) ELISA кит Cat.№:950.640.096* с аналитична чувствителност 4.94 ng/mL. Обхват на анализ 8 - 256 ng/mL;

3.4.3. Статистически методи

Основните дескриптивни статистически показатели като средна аритметична, медиана, стандартно отклонение, както и честотни таблици с абсолютни и относителни честоти са изчислени. Резултатите са представени графично чрез стълбовидни, бокс-плот и секторни диаграми, както и топлинни карти (heat maps). За описание на клиничните и лабораторните характеристики на изследваните индивиди са изчислени means със SDs и проценти. Междугруповите сравнения са извършени чрез дисперсионния анализ (Kruskal-Wallis test) и Mann-Whitney U test. Пропорционалните разлики бяха тествани с помощта на χ-квадрат (χ^2) и Fisher's exact test. Коефициентите на корелация на Spearman бяха калкулирани, за да се оцени едномерната корелация между различните изследвани параметри. Корелационните връзки между различните променливи са изследвани чрез коефициентите на корелация на Spearman.

Обработката на данните е осъществена с помощта на статистическите пакети SPSS версии 26.0 и 22.0 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), както и програмния език Python. В Python са използвани библиотеките Pandas за предварителна обработка на данните, Scipy за статистически анализи и Seaborn за графични визуализации. При всички използвани анализи, различията се считат за статистически значими при ниво на значимост $p < 0.05$, като съответната нулева хипотеза се отхвърля при резултати, показващи p-стойности по-малки от 0.05.

IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Обобщение на ключови показатели в изследваната кохорта

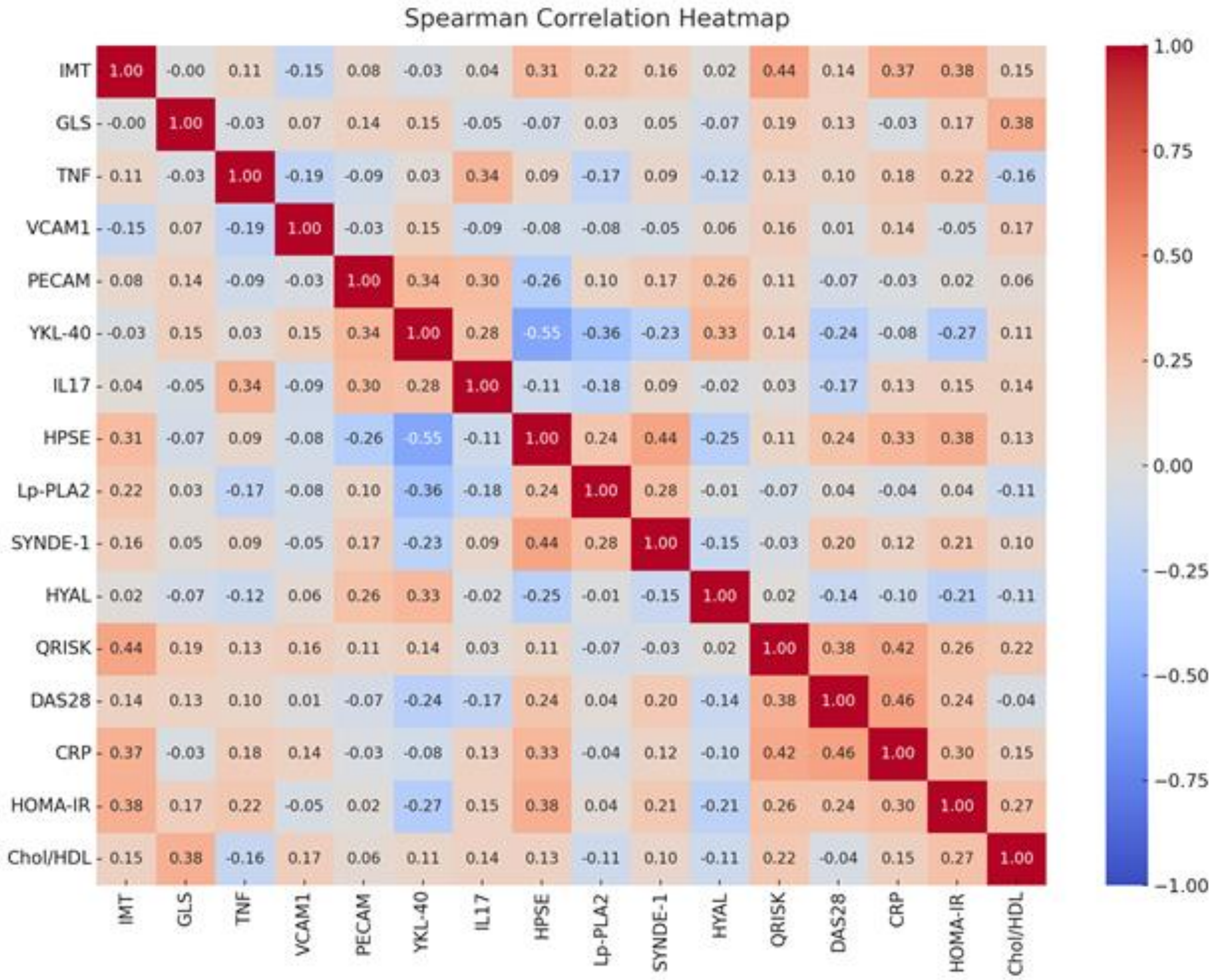
В проучването включихме общо 99 лица, от които 49 с ПсА, 30 с РА и 20 здрави контроли. За групата с ПсА 25 са мъже (51%) и 24 са жени (49%). Средната възраст (mean ± SD) на пациентите е 49.93 ± 11.31 (28 - 65 г.). Средният индекс на телесната маса (BMI) е 28.17 ± 6.05 (18.91 - 48.44). Средната площ на телесната повърхност (BSA) е 1.91 ± 0.24 (1.50 - 2.43 m^2). Средната продължителност на боледуване от псориазис е 19.66 ± 12.66 (3 - 54 г.). Средната продължителност на артрита е 9.82 ± 9.09 (0 до 36 г.). Относно терапията, 15% от пациентите са на биологично болесто-модифициращо антиревматично лекарство (бБМАРЛ), 38.46% са на конвенционално синтетично болесто-модифициращо антиревматично лекарство (ксБМАРЛ), 31.71% са на глюкокортикстероидно (ГКС) лечение и 24.39% са на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

За целите на сравнителния анализ използвахме група от болни с РА, диагностицирани на базата на ACR/ EULAR класификационните критерии (2010 г.). Половото разпределение на тази група е: 7 мъже (23%) и 23 жени (77%). Средната възраст на пациентите с РА е 50.47 ± 8.97 (24 до 63). BMI е 24.17 ± 3.93 (18.04 - 34.01). BSA е 1.79 ± 0.21 (1.39 - 2.20 m2). Средната продължителност на артрита е 10 ± 10.05 (0 - 42 г.). Относно терапията, 6.67% от пациентите са на bDMARD, 55.17% са csDMARD, 58.62% са на ГКС и 26.67% са на НСПВС. Освен това, е направено сравнение с 20 здрави лица, 5 мъже и 15 жени, на възраст от 28 до 65 години, средна възраст 45.9 ±12.4 години, BMI 21.3 ± 4.2. Участниците бяха съпоставими по пол възраст. Сред пациентите с ПсА само 8.16% бяха идентифицирани като HLA-B27 положителни.

Характеристики	ПсА	РА
Възраст (год.)(mean ± SD)	49.93 ± 11.31 (28-65)	50.47 ± 8.97 (24-63)
Пол (мъже, n (%))	25 (51%)	7 (23%)
Пол (жени, n (%))	17 (49%)	23 (77%)
Продължителност на артрита (год.) (mean ± SD)	9.82 ± 9.09 (0-36)	10.00 ± 10.05 (0-42)
BMI (mean ± SD)	28.17 ± 6.05 (18.91 - 48.44)	24.17 ± 3.93 (18.04 - 34.01)
BSA (m2) (mean ± SD)	1.91 ± 0.24 (1.50 - 2.43)	1.79 ± 0.21 (1.39 - 2.20)
Терапия		
бБМАРЛ (%)	15%	6.67%
ксБМАРЛ (%)	38.46%	55.17%
ГКС (%)	31.71%	58.62%
НСПВС (%)	24.39%	26.67%

Таблица 1. Основни демографски характеристики и терапия при пациентите с ПсА и РА

BMI body mass index; **BSA** body surface area; **бБМАРЛ** биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства; **ксБМАРЛ** болест-модифициращи антиревматични лекарства; **ГКС** глюкокортикостероиди; **НСПВС** нестероидни противовъзпалителни средства; **SD** standard deviation;

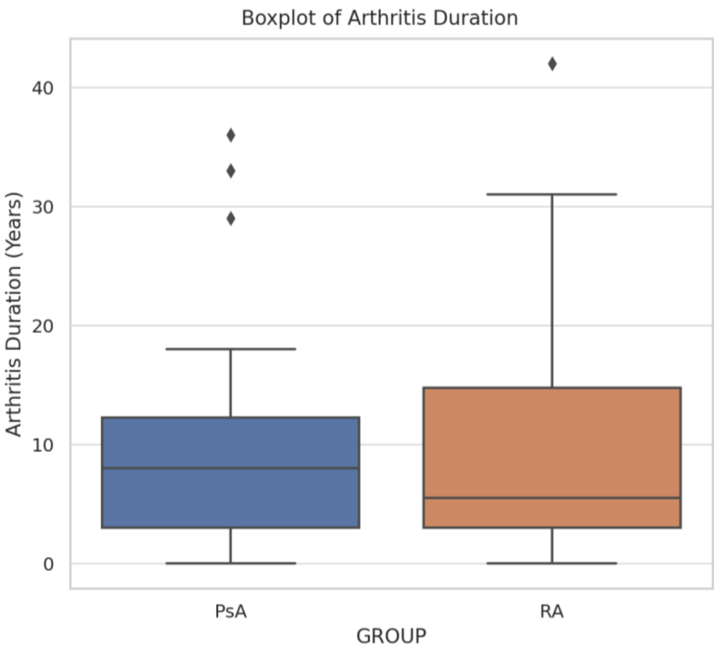


Фигура 1. Корелационна топлинна матрица по Spearman (Heat Map) изобразяваща главните корелации между изследваните биомаркери

4.2. Клинично-лабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност

4.1.1. Давност на заболяването

Давност на артрита е 9.83 ± 9.09 (0 - 36 г.). При групата с РА е 10 ± 10.05 (0 - 42 г.) (фигура 3).



Фигура 3. Бокс-плот изобразяващ продължителността на артрита при групите с Пса и РА

В набора от данни, който обхващ пациентите с ПсА и РА, се наблюдават забележими корелации между продължителността на заболяването и други основни променливи като SF-36, триглицериди (TG) и GLS. За продължителността на артрита октрихме умерена негативна корелация с мярката за качество на живот SF-36, $r(66) = -.34$, $p<.001$. Освен това, се наблюдават и умерени положителни корелации с TG, $r(66) = 0.30$, $p=.020$, и GLS, $r(66) = .34$, $p = .01$. По същия начин при давноста на псориазиса се открива умерена отрицателна корелация със SF-36, $r(31) = -.39$, $p = .030$ и слаба положителна корелация с TG, $r(32) = .20$, $p = .25$, и умерена положителна корелация с GLS, $r(14) = .39$, $p = .15$.

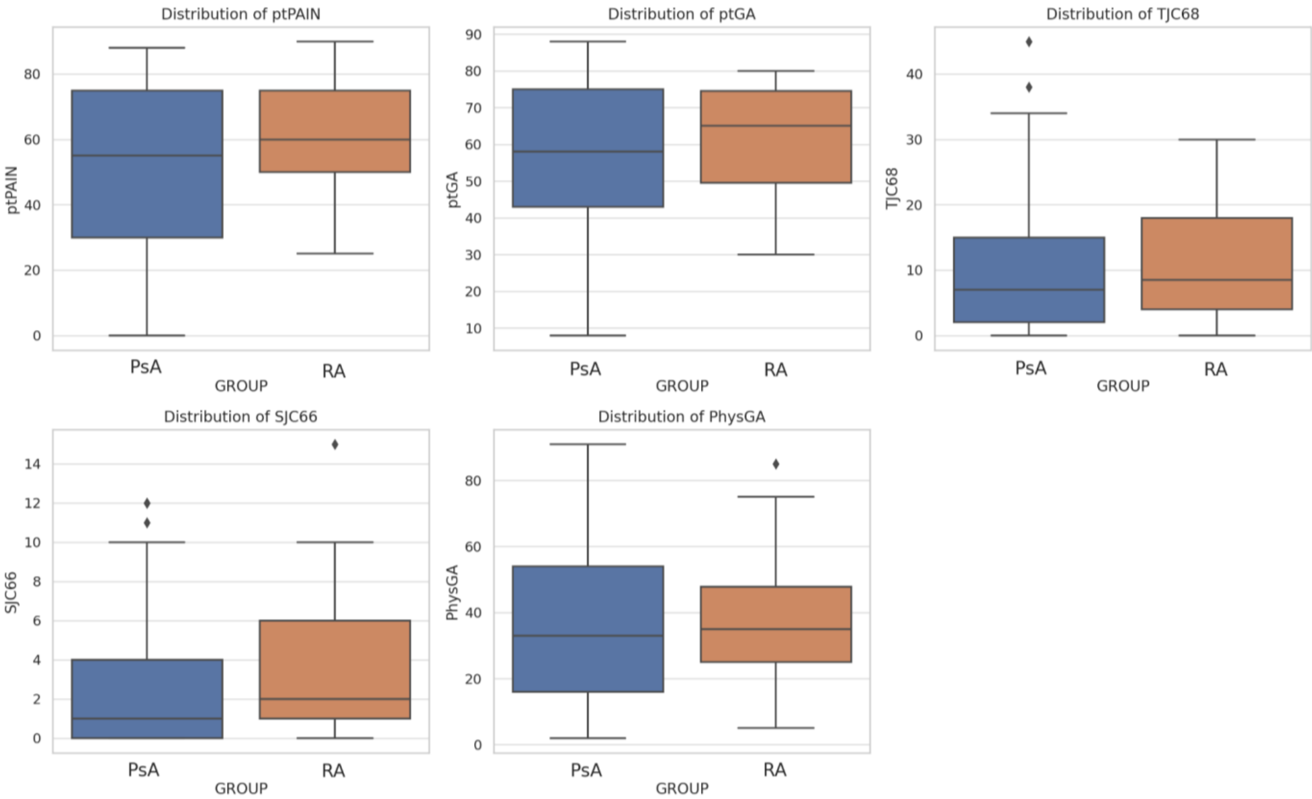
Продължителността на артрита показва слаба положителна корелация със скора за активност на заболяването DAS28, $r(62) = .14$, $p = .29$. От друга страна, продължителността на псориазиса показва умерена положителна корелация с DAS28, $r(32) = 0.36$, $p = .043$. Докато корелацията между продължителността на артрита и DAS28 не беше статистически значима, връзката между продължителността на псориазиса и DAS28 беше статистически значима $p < .05$.

4.1.2. Клинични показатели

Докладваната от пациента болка (ptPAIN) има средна стойност от 56.45 ($SD = 22.53$), а общата оценка на пациента (ptGA) $M = 57.56$ ($SD = 19.04$). Броят на болезнени стави на базата на 68 стави (TJC68) има среден брой от 11.07 (SD = 10.28), а броят на подутите стави на базата на 66 стави (SJC66) бяхат 2,91 (SD = 3.71). За лекарска оценка на мускулно-скелетната система (PhysMSK) средната стойност е 35.61 (SD = 24.04), а за лекарска оценка на кожата (PhysSk) средната стойност е 21.88 (SD = 24.43). Глобалната оценка на лекаря (PhysGA) има средна стойност от 36.25 (SD = 22.44).

Конкретно за пациентите с ПсА индекса на площта и тежестта на псориазиса (PASI) е 3,86 (SD = 6,34), и средна площ (BSA) беше 6.44% (SD = 11.99). Възпалителен тип болка в гърба (IBP) имаха 40%, а дактилит 17% от пациентите с ПсА.

Резултатите от U-тестовете на Mann-Whitney между ПсА и РА показват следното. За ptPAIN, резултатът не е статистически значим (z = -1.17, p = .244). Същото важи и за ptGA, която също не показва значителна разлика между групите (z = -0.86, p = .395). TJC68 също не показва значителна разлика (z = -0.68, p = .499). Въпреки това се наблюдава значителна разлика SJC66 (z = -1.98, p = .043). Глобалната оценка на лекаря (PhysGA) не показва значима разлика между двете групи (z = -0.38, p = .709). Тези резултати предполагат, че групите с ПсА и РА са до голяма степен сходни по отношение на изследваните клинични маркери, с изключение на SJC66 (Фигура 4).



Фигура 4. Бокс-плот изобразяващ разпределението на клиничните показатели докладвана болка (ptPAIN), обща оценка на пациента (ptGA), Броят на болезнени стави на базата на 68 стави (TJC68), броят на подутите стави на базата на 66 стави (SJC66), глобалната оценка на лекаря (PhysGA) при пациентите с ПсА и РА.

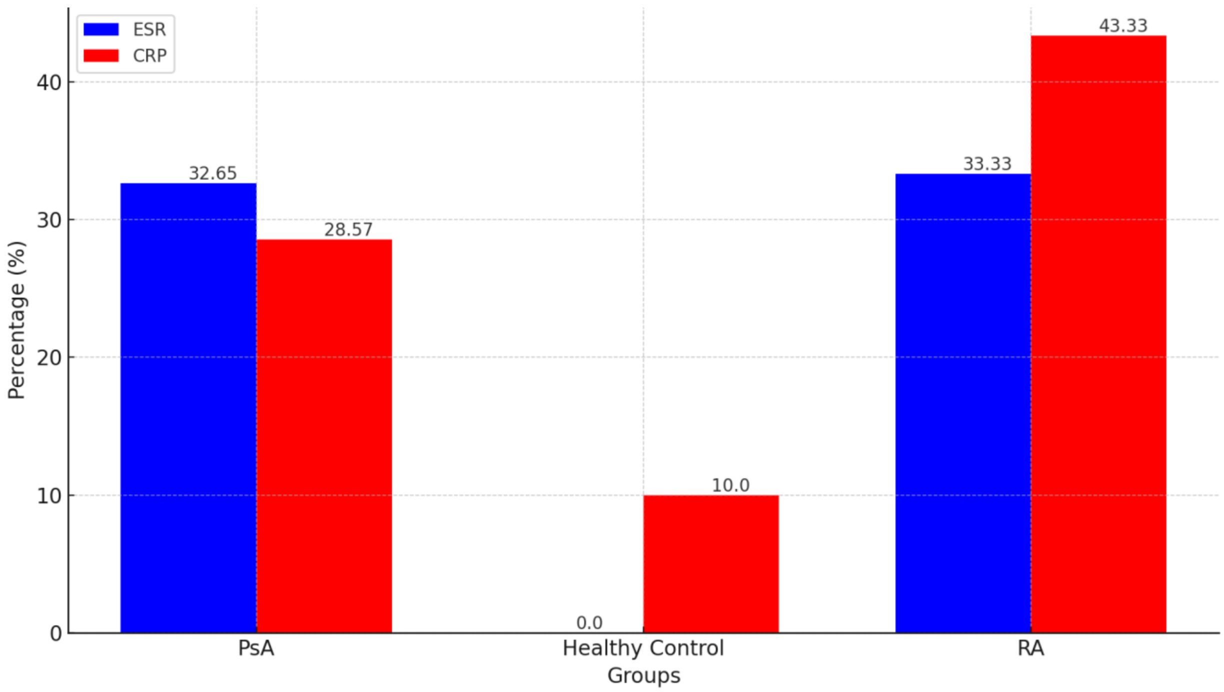
Cliff's Delta е непараметрична мярка за размера на ефекта, която количествено определя степента на припокриване между две разпределения. При анализа на SJC66 стойността на делта на скалата е приблизително -0.14, 95% CI [-0.26, -0.01]. Този размер на ефекта, макар и малък по величина, предполага лека тенденция на групата с РА да има по-висок брой оточни стави в сравнение с групата с ПсА.

И в двете групи са наблюдават силни корелации между ptPAIN и ptGA. По-конкретно, при ПсА корелацията между ptGA и Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis (DAPSA) е много силна ($r = .90$, $p < .001$), както и корелациите между ptPAIN и ASDAS-CRP ($r = .83$, $p < .001$), ptGA и ptPAIN ($r = .82$, $p < .001$) и ptPAIN и Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) ($r = .80$, $p < .001$). По подобен начин при RA корелацията между ptGA и ptPAIN също беше много силна ($r = .74$, $p < .001$), както и силна корелация между ptGA и DAS28 ($r = .55$, $p = .003$) и ptPAIN и Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) ($r = .54$, $p = .003$).

4.1.3. Лабораторни показатели

4.1.3.1. Острофазови показатели

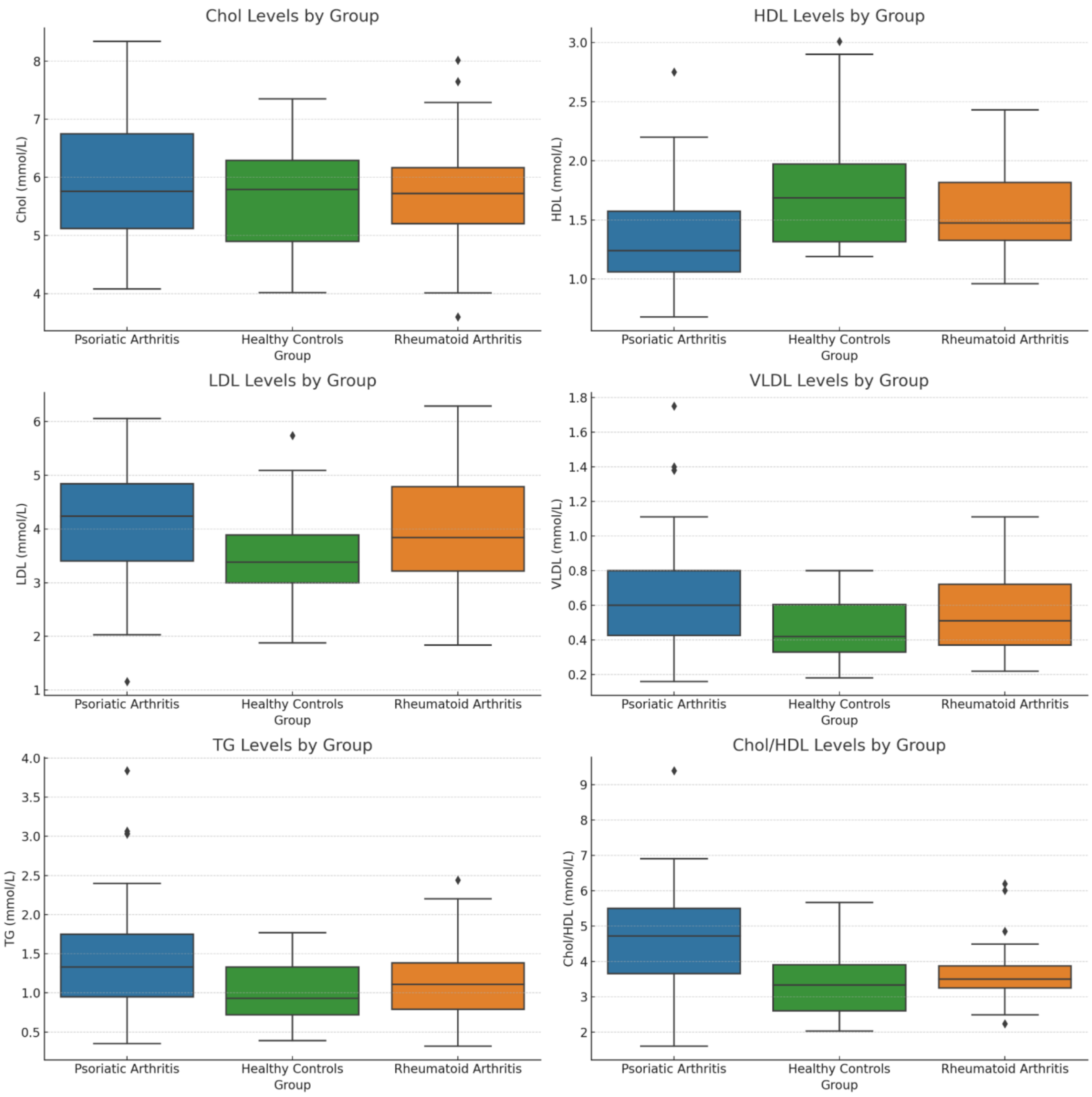
В групата с ПсА 16 от 49 пациенти имаха нива на СУЕ над специфичните за пола гранични стойности, което представлява 32,65% от кохортата. Освен това, 14 пациенти (28,57%) са имаха повишени нива на CRP. При контролната група нито един от 20-те участници нямаше нива на СУЕ над специфичните за пола граници. По същия начин, само 2 от 20 участници (10,00%) са имаха повишени нива на CRP. В групата с РА 10 от 30 пациенти (33,33%) са имаха повишени нива на СУЕ над полово специфичните гранични стойности. Междувременно 13 от 30 пациенти (43,33%) са имаха нива на CRP над прага от 6 мг/л. Тези резултати предполагат, че значителна част от пациентите в групите с ПсА и РА са имали повишени нива на ESR и CRP, показатели, обикновено свързани с активността на заболяването и възпалението (Фигура 6).



Фигура 6. Стълбовидната графика илюстрира процента на пациентите във всяка група, които са превишили граничните стойности на ESR и CRP.

ESR : скорост на утаяване на еритроцитите; **CRP:** C reactive protein

4.1.3.2. Липиден профил и метаболитен синдром

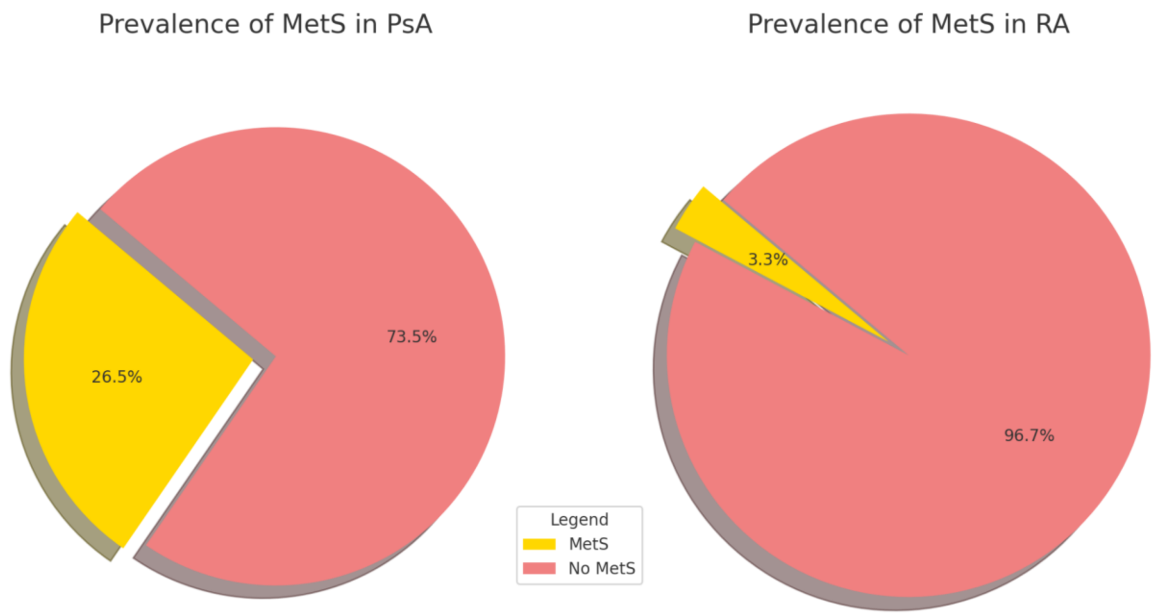


Фигура 8. Бокс-плотове представящи визуално разпределението на всеки компонент на липидния профил за трите групи. Всеки боксплот показва медианата, междуквартилен диапазон и всички потенциални отклонения за групите

Chol - общ холестерол; **HDL**: High-Density Lipoprotein; **LDL**: Low-Density Lipoprotein; **VLDL**: Very Low-Density Lipoprotein; **TG**: Triglycerides; **Chol/HDL**: Cholesterol към HDL съотношение.

При сравнителния анализ на липидните профили на пациентите с ПсА и РА е бе използван U-тестът на Ман-Уитни Не се наблюдаваха значителни разлики в общия холестерол, с ($U = 664$ и $p = .568$), нито в нивата на LDL ($U = 664$, $p = .560$). По подобен VLDL ($U = 690$, $p = .181$) и TG ($U = 756$, $p = .102$) не се различават значително. За разлика от тях, нивата на HDL показват значителна разлика ($U = 351$, $p = .003$), както и Chol/HDL, ($U = 882$, $p < .001$) (Фигура 8).

U тестът на Ман-Уитни, сравняващ наличието на метаболитния синдром (MetS) между групата на ПсА и групата на РА, беше с резултат $U = 905{,}5$ и $p = .009$. Стойността на p беше по-малка от .05, което показа статистически значима разлика в статуса на MetS между двете групи (Фигура 9).

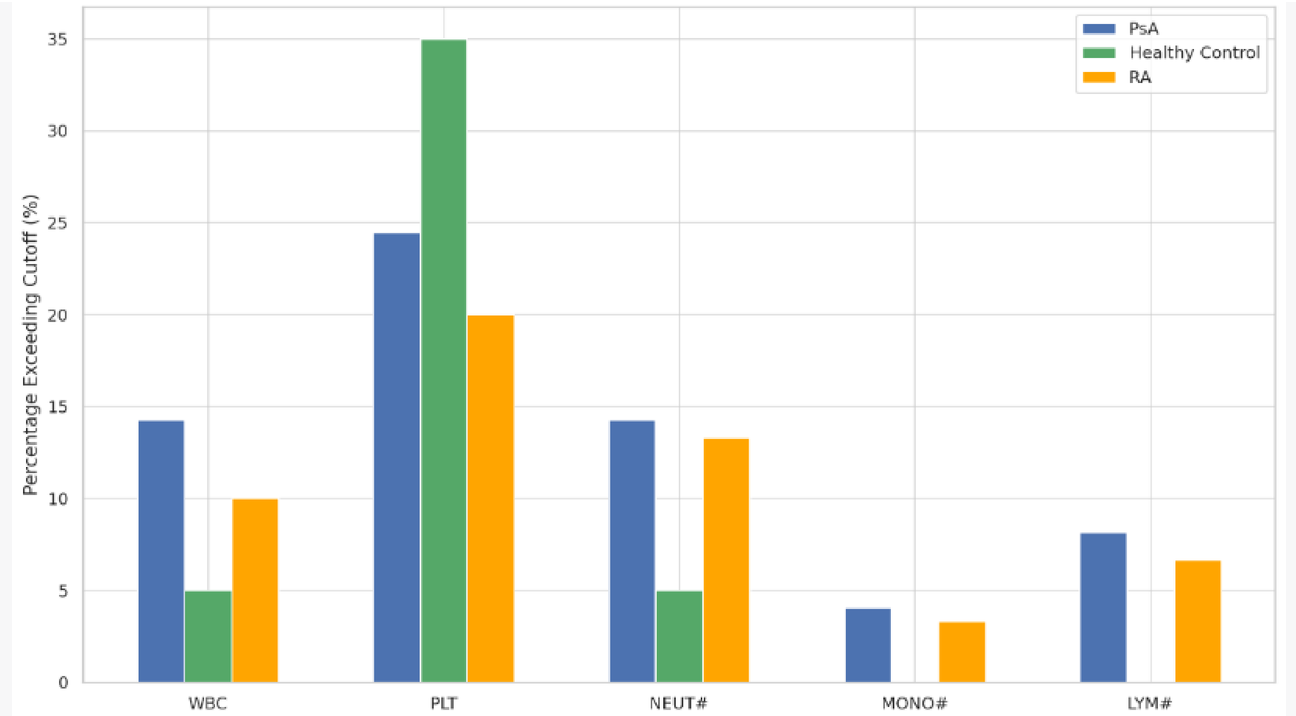


Фигура 9. Пай-чарт представящ процентово разпространение на метаболитен синдром (MetS) при пациенти с ПсА и РА.

4.1.3.3. Клетъчни маркери

По отношение както на средните стойности, така и на процентите, превишаващи установените гранични стойности за специфични клетъчни линии, различни модели се появиха в трите групи. За WBC групата на ПсА не само показва най-високата средна стойност 9.20, но също така има най-висок процент пациенти (14.29%), надвишаващи граничната стойност. Подобни тенденции се наблюдават за NEUT#, където групата с ПсА има най-висока средна стойност при 5,46 и най-висок процент пациенти (14.29%), надхвърлящи граничната стойност. В контекста на MONO# групата с RA се откроява със средна стойност от 0.82 и 3.33% от пациентите, надхвърлящи граничната стойност.

Интересно е, че здравата контрола показва най-висок процент пациенти (35%), надвишаващи граничната стойност за PLT, въпреки че имат по-ниска средна стойност от 295.00 в сравнение с групите ПсА и РА. И накрая, за LYM# групата с ПсА има както най-висока средна стойност от 2.71, така и най-висок процент пациенти (8.16%), попадащи извън нормалния диапазон (Фигура 10).



Фигура 10. Процентово разпределение на пациентите по групи превишаващи референтните стойности на клетъчните показатели **WBC**: White Blood Cell count; **PLT**: Platelet count; **NEUT#**: Neutrophil count; **MONO#**: Monocyte count; **LYM#**: Lymphocyte count.

4.1.3.4. Серумни нива на RF и anti-CCP

Присъства отчетлив модел както за нивата на ревматоидния фактор (RF), така и за нивата на анти-антицикличния цитрулиниран пептид (anti-CCP). За RF, групата с ПсА имаше 4 индивида над границата, здравата контрола 2 имаше 2 над референтна стойност, докато групата с РА имаше 21 сероположителни индивида. Хи-квадрат теста показа силно значима разлика в разпределението на нивата на RF в групите ($\chi^2 = 39.64$, $p < .001$). По подобен начин, за anti-CCP, PsA имаше 2 индивида със стойности над референтна граница, При здравата контрова всичките 20 индивида бяха под граничната стойност, а РА бяха 25 положителни. Тестът хи-квадрат също показа силно значима разлика в разпределението на нивата на анти-CCP в тези групи ($\chi^2 = 68.32$, $p < .001$). Тези резултати предполагат силна връзка между групите заболявания и повишените нива както на RF, така и на анти-CCP. По-специално, групата с РА има по-висок дял от индивиди с нива над граничните стойности, което е в съответствие с диагностичните критерии и патофизиологията на ревматоидния артрит.

Откриха се умерени и статистически значими корелации между RF и anti-CCP и други променливи. Конкретно, ранговата корелация на Спирман показа, че RF има статистически значима връзка с RAQoL (rs = .46, $p = .014$), Инсулин ($r = .43$, $p < .001$) и SJC66 (rs = .46, $p < .001$). От друга страна, anti-CCP показа статистически значима връзка с Инсулин ($r = .44$, $p < .001$), HOMA-IR ($r = .40$, $p < .001$), TNF ($r = .50$, $p < .001$), HPSE ($r = .46$, $p < .001$) и CRP ($r = .33$, $p = .002$).

4.1.3.5. Серумни нива на IL-17 и TNF-α

Серумните концентрации на изследваните цитокини и сравнението между групите – болни от ПсА, РА и здравите контроли, са представени в таблица 3.

Таблица 3. Серумни концентрации на изследваните цитокини при болните от ПсА, РА и здрави контроли

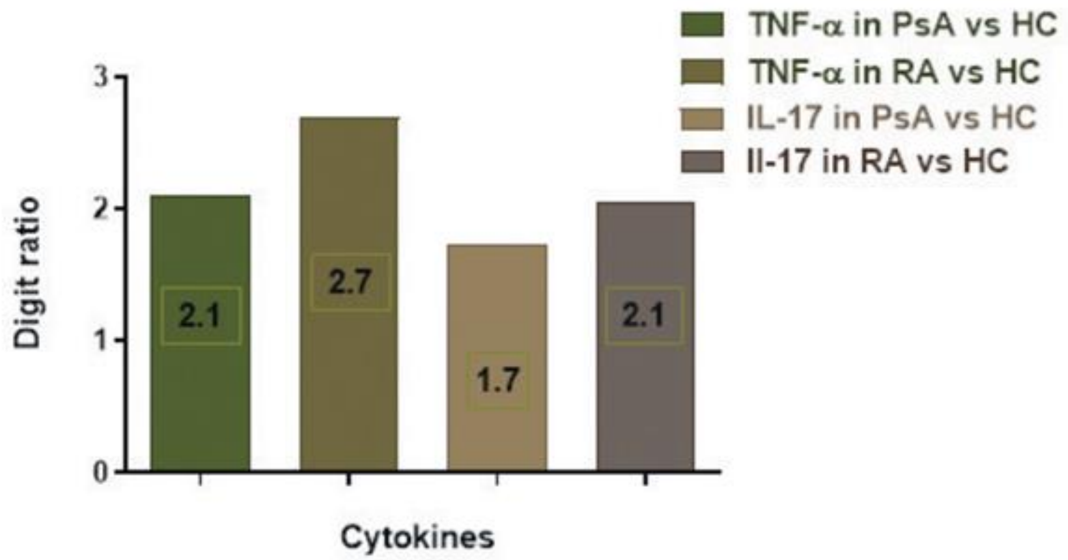
Цитокини	ПсА (n = 32)	РА (n = 30)	Здрави контроли (n = 20)	P
TNF-α (pg/ml)				
mean ± SD	8.53 ± 32.47	11.14 ± 24.69	4.11 ± 13.79	0.001
(range)	(0.97-172.25)	(0.97-127.01)	(0.97-62.71)	
% над 95 персентил (n)*	6.3% (2)	33.3% (10)	5% (1)	0.006
IL-17 (pg/ml)				
mean ± SD	7.89 ± 6.71	9.37 ± 6.90	4.56 ± 3.81	0.023
(range)	(0.33-36.04)	(0.01-24.20)	(0.01-12.76)	
% над 95 персентил (n)*	12.5% (4)	23.3% (7)	5% (1)	0.185

TNF-α = Tumor Necrosis Factor; IL = Interleukin

* Процент на болни и контроли със стойности съответно на: TNF-α > 5.97 pg/ml, IL-17 > 12.76 pg/ml

Kruskal–Wallis test

При болните с РА бяха измерени сигнификантно по-високи серумни нива (mean ± SD) на TNF-α – 11.14 ± 24.69 pg/ml, в сравнение със здравите контроли (4.11 ± 13.79 pg/ml, $p = 0.005$) и пациентите с ПсА (8.53 ± 32.47 pg/ml, $p = 0.002$). Сред болните с ПсА нивата на този цитокин бяха числено, но несигнификантно по-високи спрямо здравите лица ($p = .569$). Средните серумни концентрации на IL-17 при болните с ПсА (7.89 ± 6.71) и РА (9.37 ± 6.90) показаха също сигнификантно по-високи стойности спрямо здравите индивиди (4.56 ± 3.81) ($p = .039$ и $p = .008$, респективно), при липса на значима разлика между двете възпалителни артропатии ($p = .398$). Както при болните с двете възпалителни ставни заболявания, така и при здравите лица като цяло концентрациите на двата цитокина в серума показаха неправилно разпределение, вариращо в широки граници в индивидуалните кръвни проби. Когато пациентите и контролите бяха разделени на подгрупи на базата на 95-и персентил на средните стойности на цитокините при здравите контроли, 33.3% от пациентите с РА и 6.3% от тези с ПсА имаха стойности на TNF-α по-високи от 95- ия персентил спрямо 5% от здравите индивиди (p = .006), 23.3% от пациентите с РА и 12.5% от тези с ПсА имаха стойности на IL-17 по-високи от 95 персентил спрямо 5% от здравите индивиди (p = .185). За по-добро разбиране съотношението на средните серумни концентрации на цитокините при болните с ПсА и РА спрямо здравите индивиди е представено като индекс/числено съотношение (Фигура 12).



Фигура 12. Числено съотношение на средните серумни концентрации на двата цитокина при ПсА и РА спрямо здравите индивиди

Сравнение на серумните концентрации на цитокините, съобразно нивото на клинична болестна активност (DAS28-CRP ≥ 3.2 спрямо < 3.2). Двата изследвани цитокина не показаха значима разлика в серумните концентрации, съобразно състоянието на болестната активност – неактивно заболяване или ниска болестна активност (DAS28-CRP < 3.2) спрямо умерена и висока болестна активност (DAS28-CRP ≥ 3.2) както при ПсА, така и при РА (Таблица 4).

Таблица 4. Средни серумни цитокинови концентрации, стратифицирани съобразно болестната активност

PsA (n = 32)	**DAS28-CRP < 3.2**	**DAS28-CRP ≥ 3.2**	
	Mean ± SD	Mean ± SD	P value *
TNF-α (pg/ml)	1.05 ± 0.29	14.24 ± 42.79	0.658
IL-17 (pg /ml)	8.64 ± 5.20	7.37 ± 7.67	0.186
RA (n = 3 0)	DAS28-CRP < 3.2	DAS28-CRP ≥ 3.2	
	Mean ± SD	Mean ± SD	P value *
TNF-α (pg /ml)	3.56 ± 5.18	12.30 ± 26.33	0.361
IL-17 (pg /ml)	11.23 ± 6.96	9.09 ± 6.99	0.583

*Mann-Whitney U test

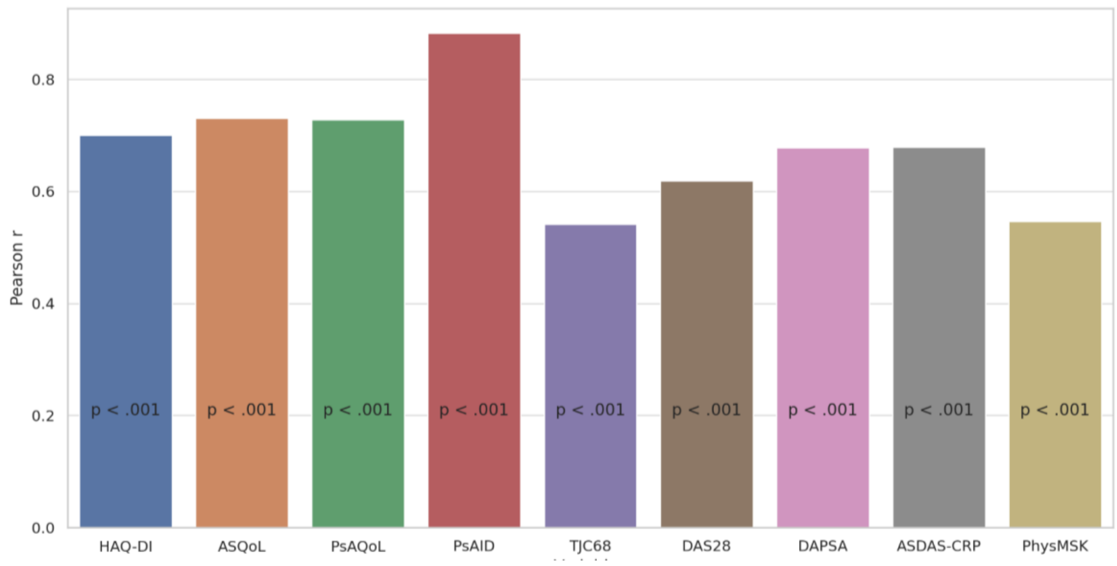
Изследвана беше връзката на промените на цитокиновите нива в циркулацията с активността на болестта (DAS28-CRP, СУЕ, CRP). Изчислените корелационни коефициенти на Spearman не показаха асоциация на TNF-α и IL-17 с нито един от параметрите за болестна и възпалителна активност ($p > .05$ за всички).

4.1.4. Клинични индекси за болестна активност

4.1.4.1. BASDAI

В групата с ПсА 27 пациента имаха BASDAI ≥ 4, което представлява около 55,1% от общия брой на пациентите в тази група. Този значителен процент показва, че повече от половината от пациентите в групата с ПсА имат висока болестна активност.

В настоящото изследване бяха установени статистически значими умерени корелации между BASDAI и HLA-B27 ($r = 0.371$, $p = .020$), SJC66 ($r = 0.448$, $p = .004$) и PhysGA ($r = 0.335$, $p = .035$). Подобно, също бяха установени статистически значими силни корелации между BASDAI и HAQ-DI ($r = 0.700$, $p < .001$), ASQoL ($r = 0.731$, $p < .001$), PsAQoL ($r = 0.728$, $p < .001$), PsAID ($r = 0.882$, $p < .001$), TJC68 ($r = 0.542$, $p < .001$), DAS28 ($r = 0.619$, $p < .001$), PhysMSK ($r = 0.547$, $p < .001$), DAPSA ($r = 0.678$, $p < .001$) и ASDAS-CRP ($r = 0.679$, $p < .001$) (Фигура 14).

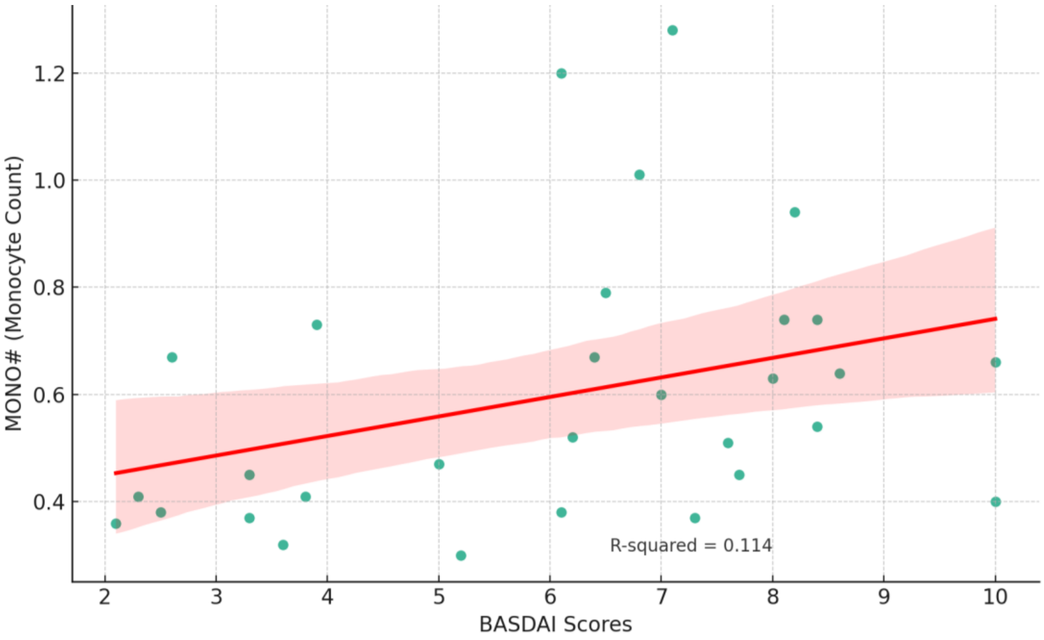


Фигура 14. Статистически значими силни корелации с BASDAI по Pearson

Използван бе анализ на точково-бисериална корелация, за да се оцени връзката между праговата стойност на BASDAI >4, указваща висока болестова активност, и други променливи. В резултат на анализа бяха идентифицирани няколко статистически значими корелации. Конкретно, бяха установени силни положителни корелации между високата стойност на BASDAI и ptPAIN ($r = .804$, $p < .001$), ptGA ($r = .621$, $p < .001$), HAQ-DI ($r = .655$, $p < .001$) и PsAID ($r = .714$, $p < .001$). Тези корелации показват, че с увеличаване на стойността на BASDAI има значително увеличение на ptPAIN, ptGA, HAQ-DI и PsAID. Освен това имаше умерена положителна корелация между високата стойност на BASDAI и MONO# ($r = .377$, $p = .040$).

Коефициентът на Кендал за корелация между високите стойности на BASDAI и MONO# беше $r_{\tau} = .341$, $p = .028$, което показва умерена и статистически значима връзка между двете променливи. Този резултат показва, че съществува значима и статистически надеждна връзка между повишените стойности на BASDAI, които указват на висока болестова активност, и нивата на моноцитите в кръвта.

Извършена бе проста линейна регресия с цел да се оцени предиктивната стойност на BASDAI за нивата на MONO# в извадката (Фигура 15). Моделът обясняваше приблизително 11,4% от вариацията в нивата на MONO#, $R^2 = 0.114$, $F(1, 31) = 3.609$, $p = .068$. Нестандартизираният регресионен коефициент за BASDAI беше 0.036, но този резултат не беше статистически значим при ниво на значимост от 0.05 ($p = 0.068$). Този факт подчертава, че BASDAI стойностите, взети самостоятелно, не се явяват силни предиктори за нивата на MONO#.



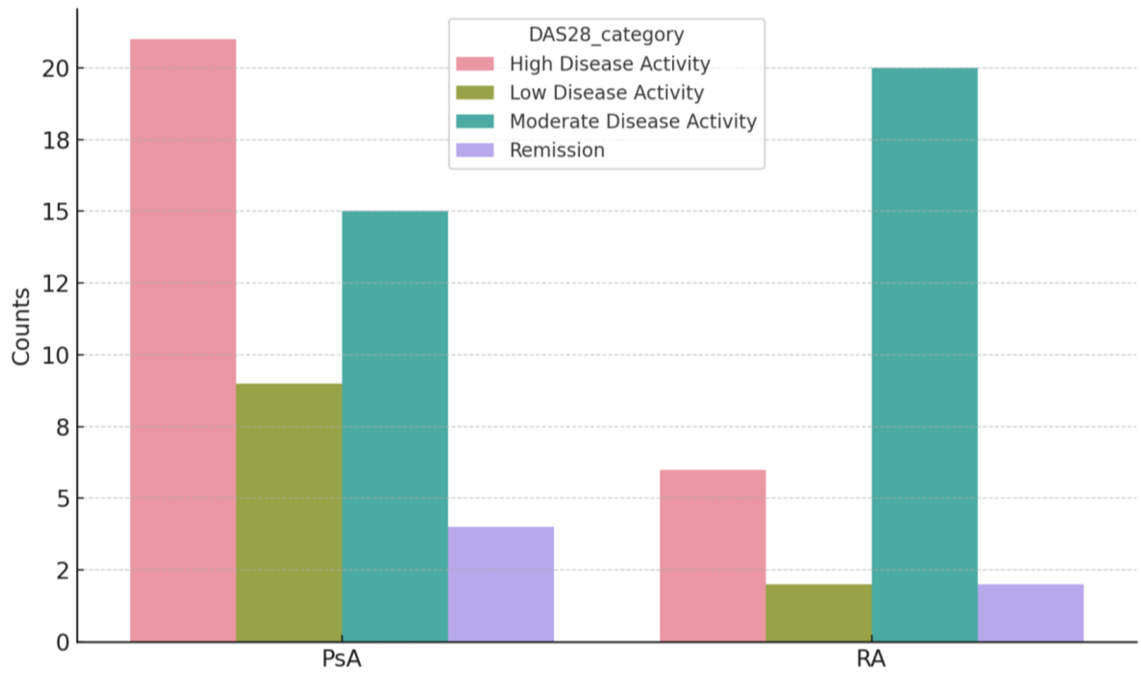
Фигура 15. Регресионен плот на BASDAI скор и MONO#

4.1.4.2. DAS28

За целите на изследването, DAS28 стойностите са бяха категоризирани на четири различни нива:

- Ремисия: DAS28 < 2.6
- Ниска болестова активност: DAS28 ≥ 2.6 и
- ≤ 3.2 Умерена болестова активност: DAS28 > 3.2 и ≤ 5.1
- Висока болестова активност: DAS28 > 5.1

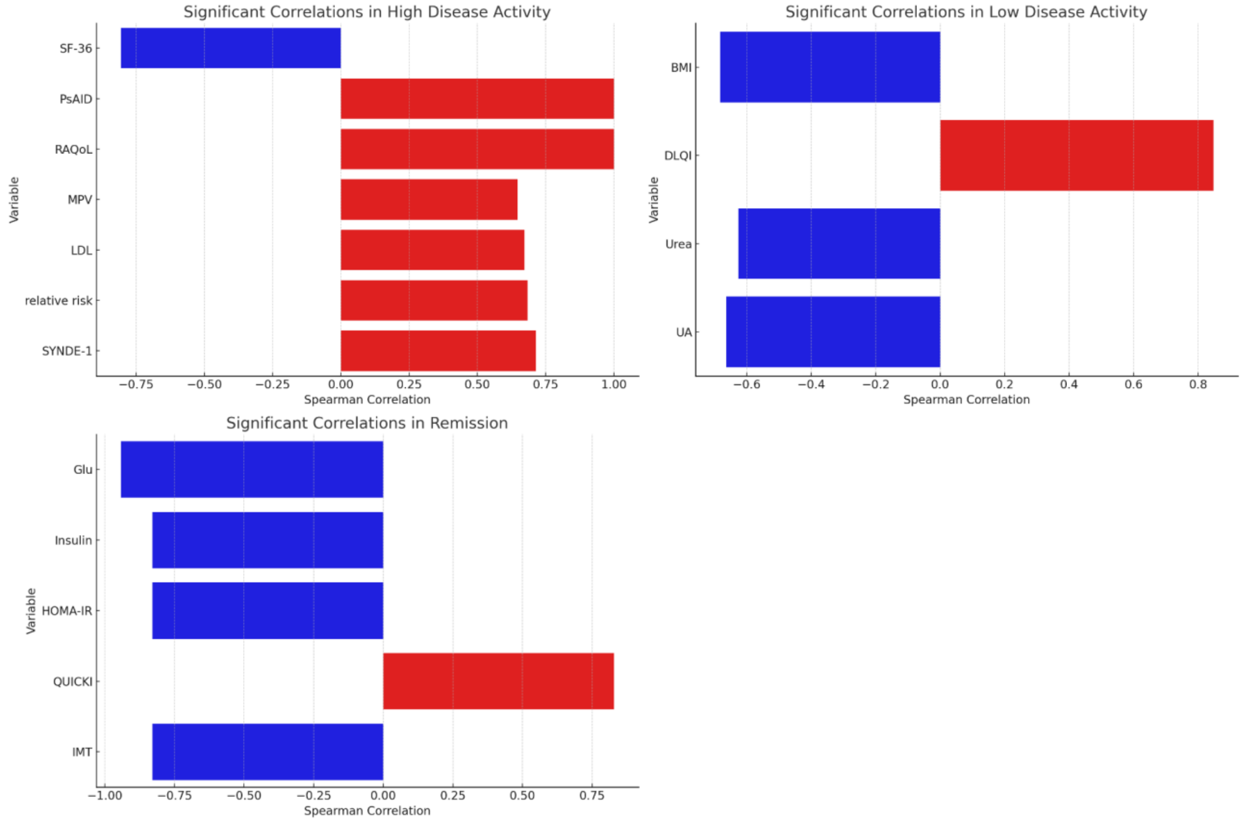
В групата на ПсА бяха разпределени по следния начин: 21 случая бяха категоризирани като Висока болестова активност, 15 като Умерена болестна активност, 9 като Ниска болестнаа активност и 4 като Ремисия. За РА разпределението беше както следва: 6 случая с Висока болестна активност, 20 случая с Умерена болестна активност, 2 случая с Ниска болестна активност и 2 случая в Ремисия (Фигура 16).



Фигура 16. Разпределение на DAS28 категориите по групи

В категорията "Висока болестна активност", променливата PsAID прояви силна положителна корелация с DAS28 стойностите ($r = .71, p < .05$). Също така, RAQoL показа силна положителна корелация с DAS28 стойностите ($r = .95, p < 0.05$). Поради малкия размер на извадката, тази силна корелация следва да се тълкува с осторожност. SYND-1 също беше силно положително корелиран с DAS28 ($r = .71, p < .05$).

При пациенти, категоризирани като имащи "Ниска болестна активност", DLQI показа силна положителна корелация с DAS28 стойностите ($r = .85, p < .05$). BMI прояви умерена отрицателна корелация с DAS28 стойностите ($r = -.62, p < .05$). UA също се яви силно отрицателно корелирана с DAS28 стойностите ($r = -.68, p < .05$). В категорията "Ремисия", QUICKI показа силна положителна корелация с DAS28 стойностите ($r = .83, p < .05$). Обратно, Glu имаше силна отрицателна корелация с DAS28 стойностите ($r = -.94, p < .001$), както и IMT, която прояви силна отрицателна корелация ($r = -.83, p < 0.0$). HOMA-IR и Insulin също показаха силни отрицателни корелации с DAS28 ($r = -.83, p < .05$) (Фигура 18).



Фигура 18. Бар-плотове визуализиращи сигнификантните корелации по Spearman при пациенти с висока и ниска болестна активност, и съответно в ремисия

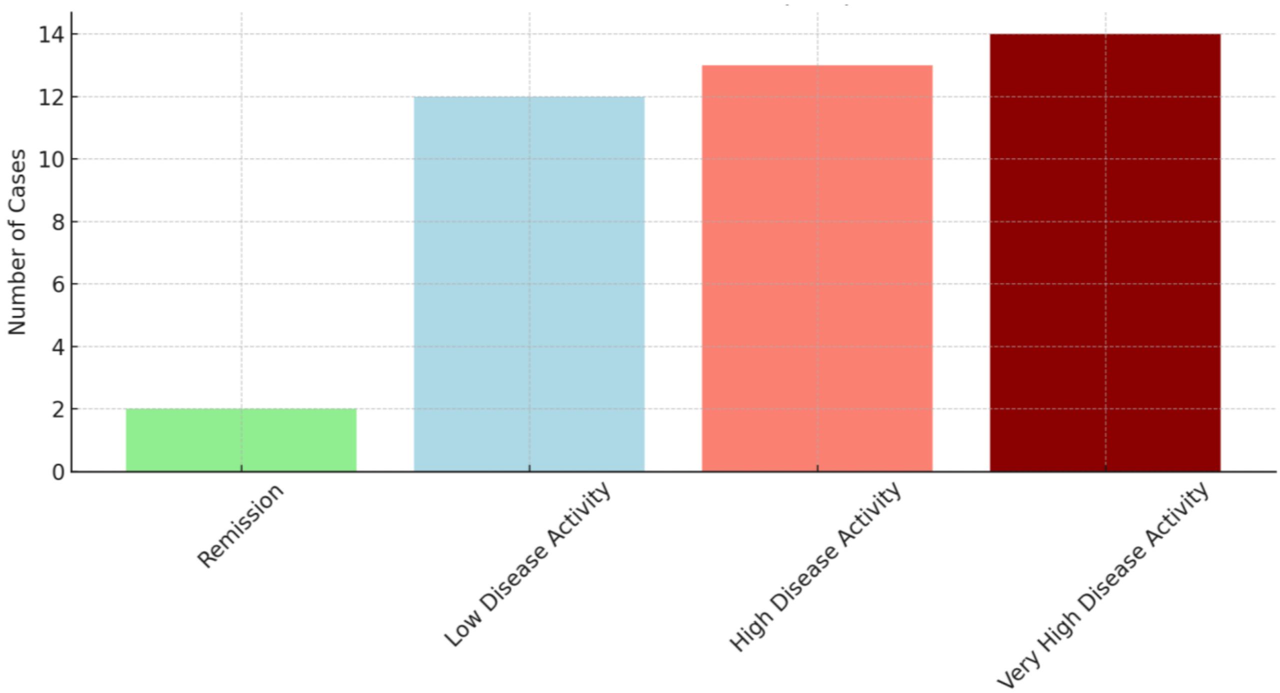
4.1.4.3. mNAPSI

В групата на ПсА изследвахме mNAPSI, за да оценим тежестта на нокътните промени. Общо бяха регистрирани 37 наблюдения за mNAPSI. Средната стойност на mNAPSI бе 13.76 (SD = 11.73), което показва вариабилност в тежестта на псориазиса на ноктите сред тази група пациенти. Стойностите варираха от минимум 0, което указва липса на засегнати нокти, до максимум 53, което предполага сериозен псориазис на ноктите. 25-тият персентил беше при стойност от 6, медианата беше при стойност от 11, и 75-тият перцентил беше при стойност от 16. Размахът и вариабилността в стойностите на mNAPSI показват, че тежестта на псориазиса на ноктите не е еднаква сред пациентите с ПсА в тази извадка. Допълнителни изследвания са необходими, за да се разберат факторите, които способстват за тази вариабилност.

Няколко променливи показаха умерени корелации с mNAPSI. Конкретно, PASI прояви умерена положителна корелация с mNAPSI ($r = .55$, $p < .001$). Също така, PhysSk също демонстрира умерена положителна корелация с mNAPSI ($r = .53$, $p < .001$). GLS имаше умерена отрицателна корелация с mNAPSI ($r = -.54$, $p = .039$).

4.1.4.4. DAPSA

Пациентите бяха категоризирани в четири различни нива на активност на болестта: ремисия (DAPSA ≤ 4), ниска активност на болестта (4 < DAPSA ≤ 14), висока активност на болестта (14 < DAPSA ≤ 28) и много висока активност на болестта (DAPSA > 28). След категоризацията разпределението на резултатите от DAPSA в тези дефинирани категории беше както следва: 14 случая (34,15%) бяха в категорията "Много Висока Активност на Болестта", 13 случая (31,71%) бяха категоризирани като "Висока Активност на Болестта", 12 случая (29,27%) бяха идентифицирани като "Ниска Активност на Болестта", и само 2 случая (4,88%) бяха класифицирани като "Ремисия" (Фигура 19).

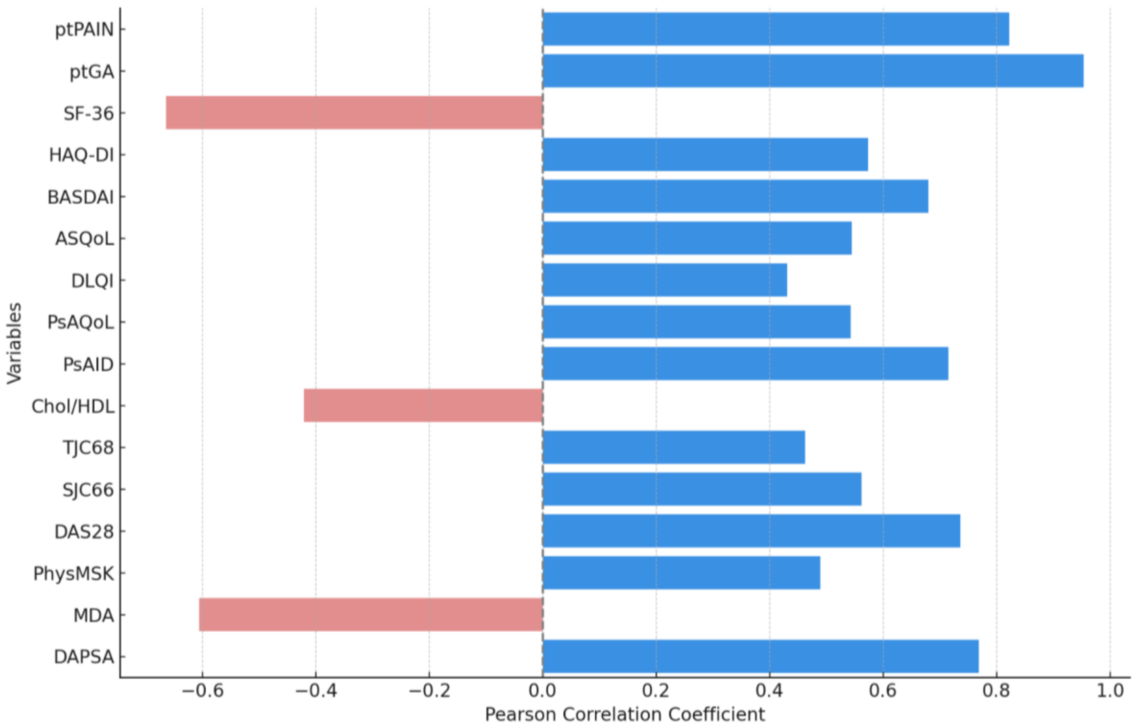


Фигура 19. Разпределение на DAPSA по нива на болестна активност при ПсА

4.1.4.5. ASDAS-CRP

Средното ниво на ASDAS-CRP беше 7.61 (SD = 3.45). Беше извършен тест на Шапиро-Уилк, за да се оцени нормалността на разпределението на данните за ASDAS-CRP. Тестът даде статистика на теста равна на 0.97 и стойност на p = 0.252.

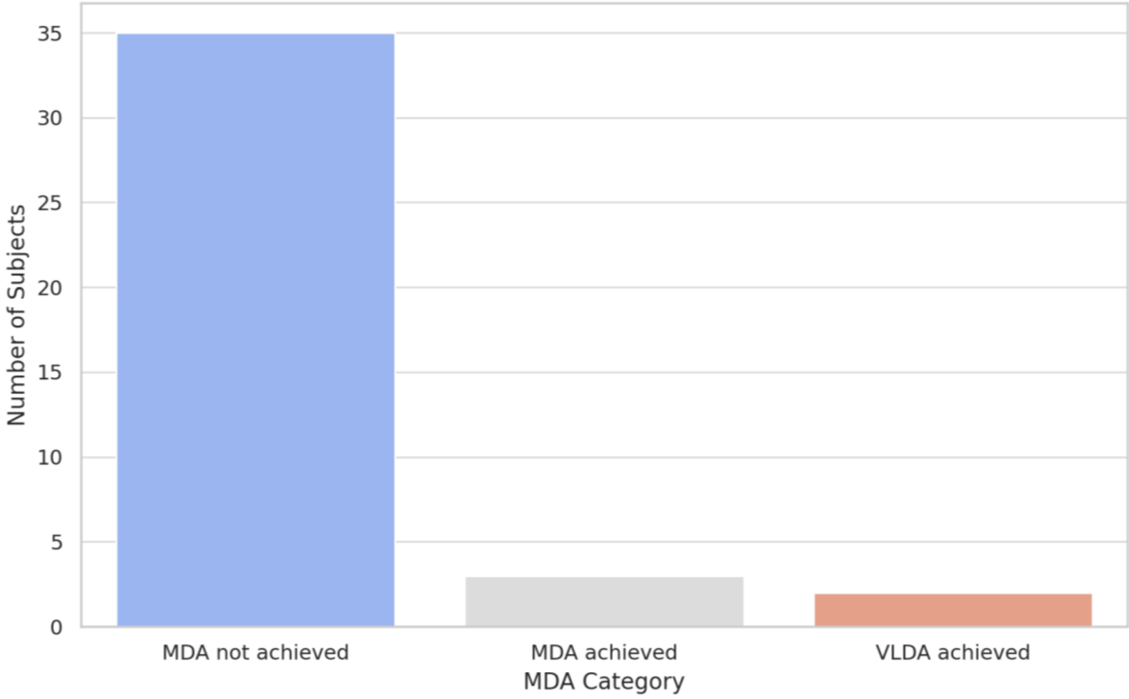
Pearson корелационният анализ между "ASDAS-CRP" и другите индекси в групата на ПсА разкри връзки с различна степен на сила (Фигура 21). Много силни положителни корелации, особено с "ptGA" (r = .954, p < .001), подчертавайки здравата връзка между общата оценка на пациентите и нивата на ASDAS-CRP. В областта на силни положителни корелации, "DAPSA" (r = .768, p < .001), "ptPAIN" (r = .822, p < .001), и "PsAID" (r = .715, p < .001) бяха забележителни, подчертавайки полезността на ASDAS-CRP като надежден показател за активност на болестта. Допълнително, "DAS28" показа силна положителна корелация (r = 0.736, p < .001). Анализът също така разкри умерени корелации, както положителни, така и отрицателни. На положителната страна, променливи като "BASDAI" (r = .679, p < .001), "HAQ-DI" (r = .574, p < .001), "SJC66" (r = .562, p < .001), "PsAQoL" (r = 0.542, p < .001), "ASQoL" (r = 0.545, p < .001), "TJC68" (r = 0.462, p = .0023), "PhysMSK" (r = .489, p = .012), и "CRP" (r = .391, p = .011) показаха значими асоциации с ASDAS-CRP. Отрицателно, "SF-36" (r = -0.664, p < .001) и "MDA" (r = -.606, p < .001) изпъкнаха като значими, показвайки че по-високите стойности на ASDAS-CRP се свързват с по-ниско качество на живот и по-малка вероятност за достигане на минимална активност на болест, съответно. "Chol/HDL" също показа умерена отрицателна корелация (r = -.421, p = .006). "DLQI" имаше умерена положителна корелация (r = .431, p = .055).



Фигура 21. Бар-плот изобразяващ статистически значимите корелации по Пиърсън с ASDAS-CRP при пациенти с ПсА

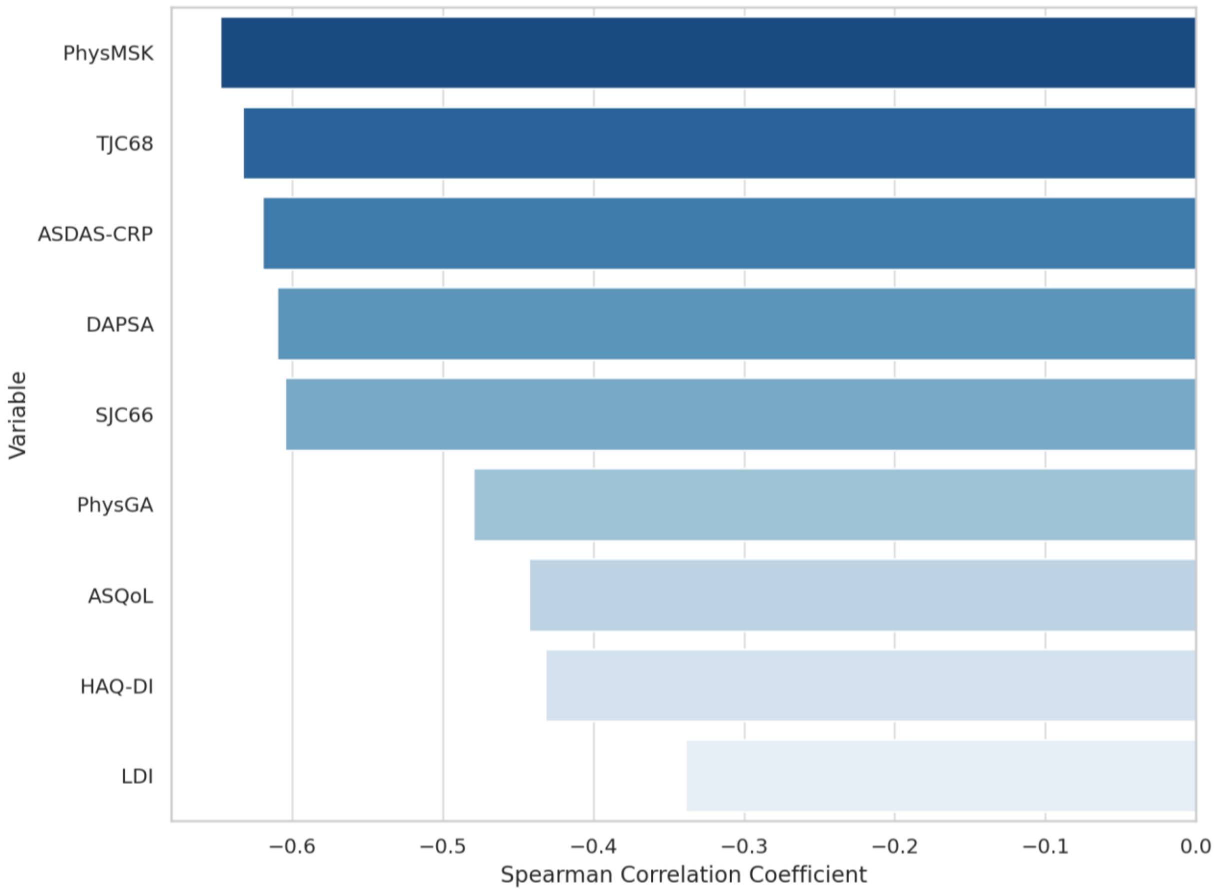
4.1.4.6. MDA

В групата с ПсА беше извършена категоризация на резултатите от Minimal Disease Activity (MDA) в три различни групи: "MDA не е постигнато (резултат < 5)", "MDA постигнато (резултат между 5 и 6)" и "Very low disease activity (VLDA) постигнато (резултат 7)". Категоризацията показа, че от 40 души, 35 не постигнаха MDA, 3 постигнаха MDA, и 2 постигнаха VLDA. Стълбовата диаграма визуално показва тези резултати, предоставяйки ясно изображение на разпределението на болестната активност (Фигура 22).



Фигура 22. Категоризация на MDA скора при ПсА

В групата с непостигната минимална болестна активност (MDA < 5) няколко клинични и лабораторни променливи проявиха значителни корелации. TJC68 показа силна отрицателна корелация ($r = -.633$, $p < .001$). SJC66 прояви силна отрицателна корелация с резултатите от MDA ($r = -.605$, $p < .001$). PhysMS) показва силна отрицателна корелация ($r = -.648$, $p <.001$). DAPSA) също имаше отрицателна корелация с резултатите от MDA ($r = -.610$, $p < .001$), ASDAS-CRP ($r = -.620$, $p < .001$). Освен това, PhysGA имаше силна отрицателна корелация ($r = -.480$, $p = .004$), HAQ-DI ($r = -.432$, $p = .009$). ASQoL също показа силна отрицателна корелация ($r = -.443$, $p = .008$). LDI показа умерена отрицателна корелация ($r = -.339$, $p = .047$) (Фигура 23).



Фигура 23. Значими корелации по Спирман при пациенти с ПсА, които не са достигнали MDA <5

4.2. Анализ на качество на живот, физическа активност и диета

4.2.1. Сравнителен анализ

Сред пациентите с ПсА, РА и Здрави контроли бяха анализирани различни променливи свързани с качество на живот, физическа активност и диета (Таблица 6). За ПсА, средната оценка на SF-36 беше 411.19 (SD = 137.94), HAQ-DI беше 0.93 (SD = 0.61), и DPAS беше 15.48 (SD = 5.09). BMI беше 28.17 (SD = 6.05). По отношение на специфичните за заболяването индекси за качество на живот, средната оценка на ASQoL беше 8.12 (SD = 5.37), DLQI беше 5.50 (SD = 5.53), PsAQoL беше 8.00 (SD = 5.36), и PsAID беше 4.61 (SD = 2.12) (Таблица 7). Здравите контроли служеха като референтна точка за някои анализи. За РА средната оценка на SF-36 беше 417.38 (SD = 182.84), HAQ-DI беше 0.94 (SD = 0.55), и DPAS беше 16.72 (SD = 5.40). Средната възраст за тази група беше 50.47 години (SD = 8.97), и BMI беше 24.17 (SD = 3.93). Средната оценка на специфичния за заболяването RAQoL беше 11.10 (SD = 7.18) (Таблица 8).

Таблица 6. Съпоставени средни стойности и SD на общи за РА и ПсА индекси

Variable	PsA Mean ± SD	Healthy Control Mean ± SD	RA Mean ± SD	p - value
SF-36	411 ± 137	679 ± 134	417 ± 182	.004
HAQ-DI	0.93 ± 0.61	0 ± 0	0.94 ± 0.55	.001
DPAS	15.47 ± 5.09	22.57 ± 3.55	16.72 ± 5.40	.006
MDS	4.24 ± 1.95	5.50 ± 2.12	4.59 ± 1.84	.606
BMI	28.17 ± 6.05	21.328 ± 4.21	24.17 ± 3.93	.001
BSA	1.91 ± 0.24	1.66 ± 0.19	1.79 ± 0.21	.013

SF-36 - Short Form 36; **HAQ-DI** - Health Assessment Questionnaire-Disability Index; **DPAS** - Dijon Physical Activity Score; **MDS** - Mediterranean Diet Score; **BMI** - Body Mass Index; **BSA** - Body Surface Area;

Таблица 7. Специфични индекси за ПсА

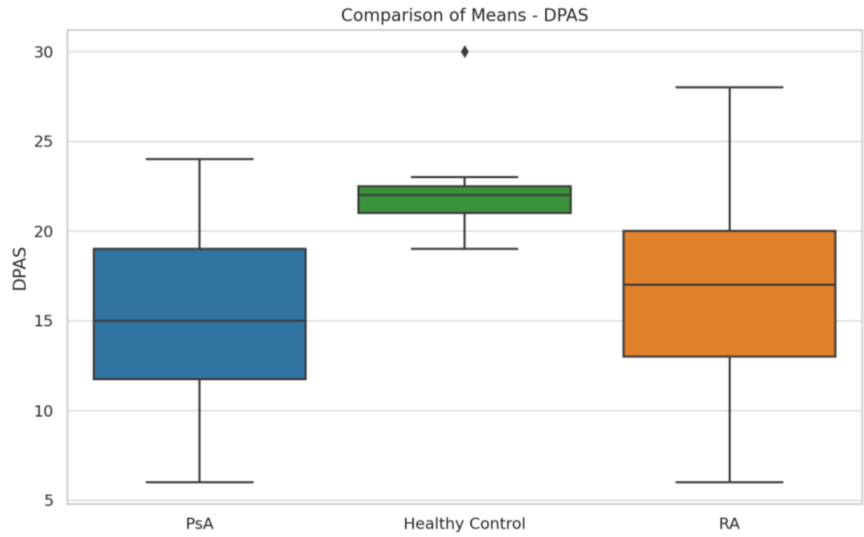
Variable	Mean ± SD
ASQoL	8.12 ± 5.37
DLQI	5.50 ± 5.53
PsAQoL	8.00 (± 5.36)
PsAID	4.61 (± 2.12)

ASQoL - Ankylosing Spondylitis Quality of Life; **DLQI** - Dermatology Life Quality Index; **PsAQoL** - Psoriatic Arthritis Quality of Life; **PsAID** - Psoriatic Arthritis Impact of Disease;

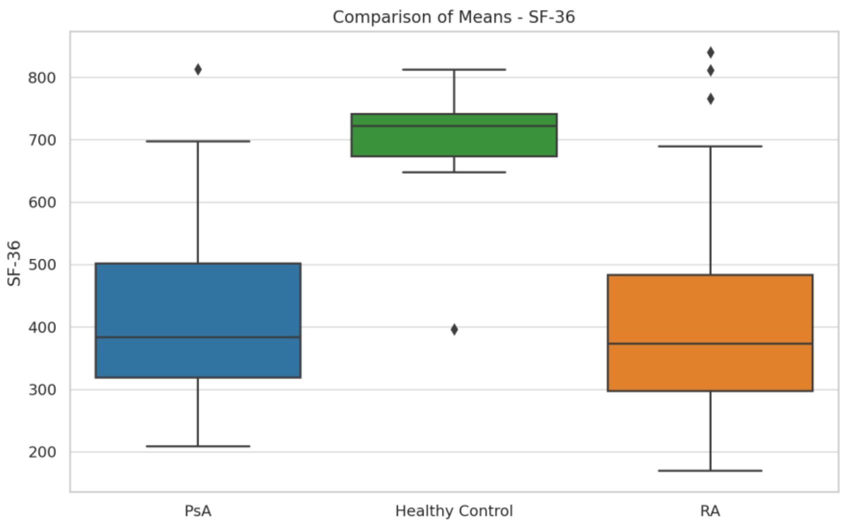
Таблица 8. Специфични индекси за РА

Variable	RA Mean ± SD
RAQoL	11.10 ± 7.18

RAQoL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life;



Фигура 24. Бокс-плот изобразяващ разпределението на стойностите на DPAS



Фигура 27. Бокс-плот изобразяващ разпределението на стойностите на SF-36

Бяха проведени независими t-тестове за сравняване на средните стойности между ПсА и РА. За DPAS не е открита значима разлика между група 1 и група 3 ($t = -1.15$, $p = .257$). По същия начин, за MDS разликата не е значима ($t = -0.74$, $p = .460$). За DPAS също групите не се различават значително ($t = -0.98$, $p = .330$).

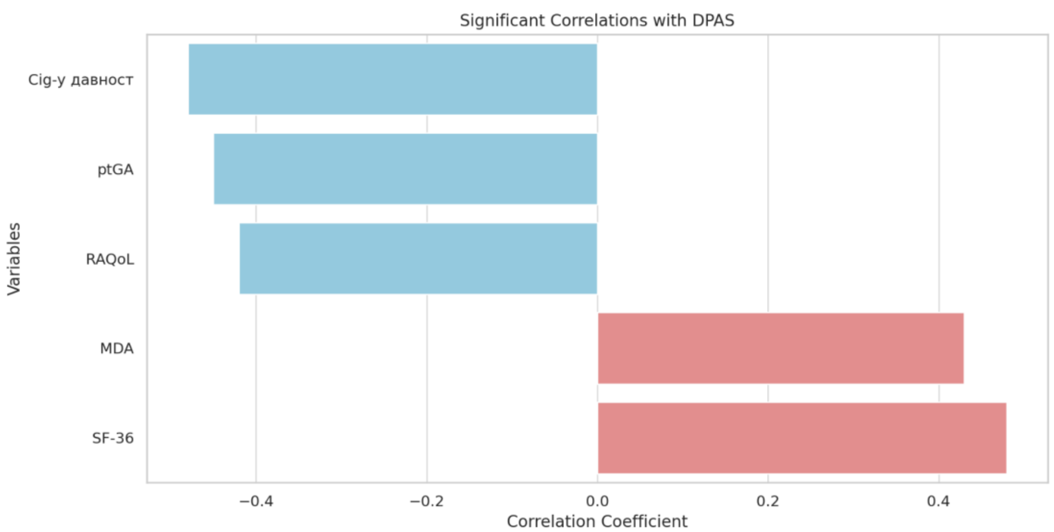
4.2.2. Корелационен анализ

Корелационни анализи бяха извършени, за да се изследват връзките между мерките за качество на живот, диета и физическа активност в различните групи. За ПсА, беше забелязана умерена отрицателна корелация между SF-36 и HAQ-DI ($r = -.47$, $p =$

.010), което показва, че по-високите нива на инвалидност са свързани с по-лош качество на живот. Също така, SF-36 положително корелираше с MDS (r = .41, p = .028), което показва, че по-високата оценка за диета са свързани с по-добро качество на живот. Въпреки това не бяха намерени значими корелации между SF-36 и BMI или BSA. За специфични мерки за ПсА, имаше положителни корелации между ASQoL и PsAQoL (r = .83, p < .001), и между ASQoL и PsAID (r = .69, p < .001). MDS не показа значима корелация нито с BMI (r = -.32, p = .090), нито с BSA (r = -.23, p = .223).

Допълнително, бе намерена умерена отрицателна корелация между DAS28 и DPAS (r = -.45, p = .015), предполагайки че по-високата активност на болестта е свързана с по-ниски нива на ежедневна физическа активност. Въпреки това, DAS28 не показва значими корелации с други променливи като SF-36, BMI, BSA или MDS. Конкретно, връзките между DAS28 и SF-36 (r = -.29, p = .129) и между DAS28 и MDS (r = -.29, p = .130) не бяха статистически значими.

Наблюдава се негативна корелация между ptGA и DPAS (r = -.45, p < .001, което показва, че по-високият резултат в DPAS се свързва с по-ниска оценка от страна на пациента за общата си оценка на заболяването. Положителна корелация с SF-36 (r = .48, p < .001), което показва, че по-високите резултати на DPAS са свързани с по-добро качество на живот. Отрицателна корелация на RAQoL с MDS (r = -.42, p = .022). Отрицателна корелация с давност на тютюнопушене и DPAS (r = -.48, p = .027), което показва, че по-дълго време на пушене се свързва с по-ниски резултати в DPAS (Фигура 28). Положителна корелация с MDA и DPAS (r = 0.43, p = .007), което означава, че по-високите резултати в DPAS са свързани с по-добър контрол на болестта.

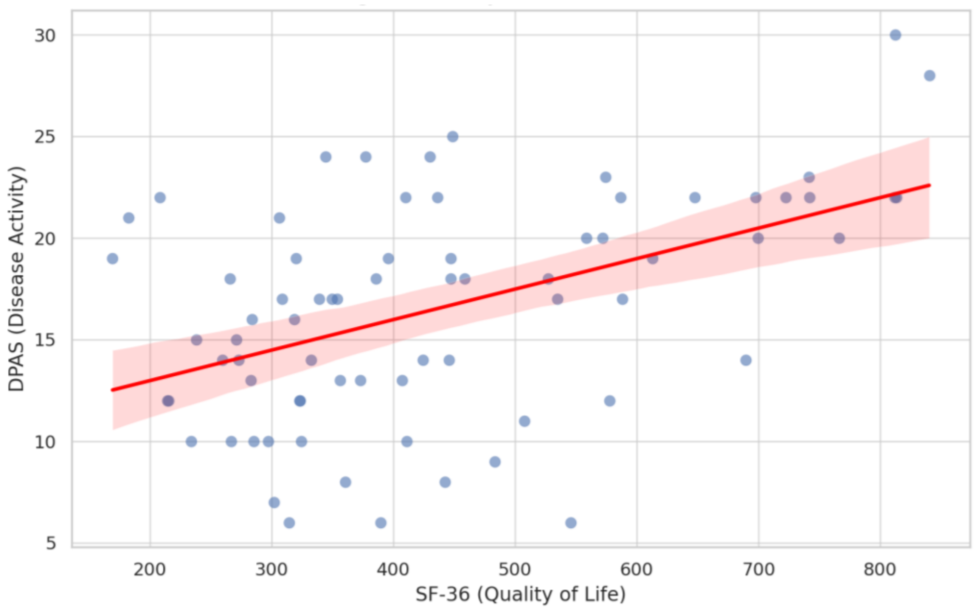


Фигура 28. Сигнификантни корелации с DPAS

4.2.3. Регресионен анализ

Регресионен анализ показа, че резултатът от DPAS беше значим предиктор на MDA при пациенти с ПсА, дори след контрол на възрастта, пола и BMI. Моделът обясни приблизително 37.2% от вариацията в MDA, както е показано от стойността на R^2 от 0.372, $F(4, 31) = 4.595$, $p = .005$. Конкретно, за всяко увеличение с една единица в DPAS съответства увеличение с 0.179 единици в MDA, когато всички други променливи се държат постоянни ($t(31) = 3.539$, $p = .001$). Възрастта и полът не се явиха като значими предиктори в модела ($p = .316$ и $p = .420$, съответно). Обратно, BMI беше значим отрицателен предиктор ($t(31) = -2.423$, $p = 0.021$), което показва, че по-високите стойности на BMI бяха свързани с по-ниски нива на MDA.

Моделът на регресионен анализ за SF-36 и DPAS показва значима положителна връзка между двете променливи (Фигура 29). Конкретно, нормализираният регресионен коефициент за "SF-36" беше $\beta = 0.015$ ($p < .001$). Това означава, че за всяко увеличение с една точка в резултатите на SF-36, DPAS се предсказва да се увеличи с приблизително 0.015 единици. Интерцепта на модела беше $\beta = 9.979$ ($p < .001$), което подсказва, че когато резултатът на SF-36 е нула, предполагаемият резултат на DPAS ще бъде около 9.979. За R^2 стойността на модела беше 0.228, което показва, че 22.8% от вариабилността в резултатите на DPAS може да се обясни с резултатите на SF-36. Въпреки че моделът беше значим с $F(1,71) = 20.93$, $p < .001$, сравнително скромната стойност на R^2 подсказва, че други фактори вероятно влияят на резултатите на DPAS. Следователно, въпреки че SF-36 е значим предиктор, той обяснява само част от вариабилността в резултатите на DPAS.

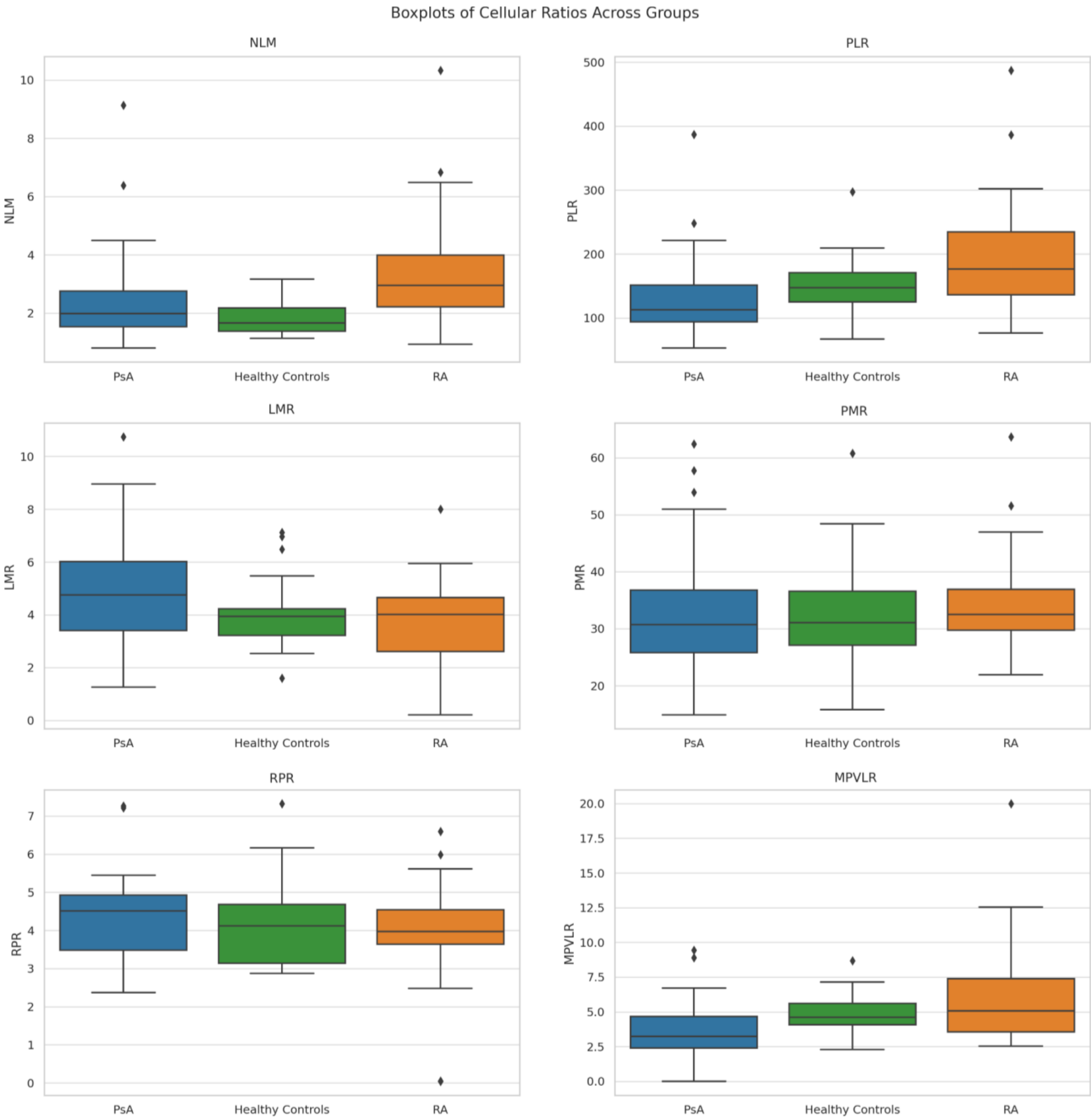


Фигура 29. Регресионен анализ на SF-36 и DPAS

4.3. Клетъчни съотношения

4.3.1. Десктриптивна статистика

Mann-Whitney U тестовете показаха различни нива на значимост между различните клетъчни съотношения, когато бяха сравнявани между групите на ПсА, РА и Здрави контроли (Фигура 30).



Фигура 30. Бокс-плотове изобразяващи разпределението на клетъчните съотношения между групите. **NLM**: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio **PLR**: Platelet-to-Lymphocyte Ratio **LMR**: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio **PMR**: Platelet-to-Monocyte Ratio **RPR**: Red Blood Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio **MPVLR:** Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio

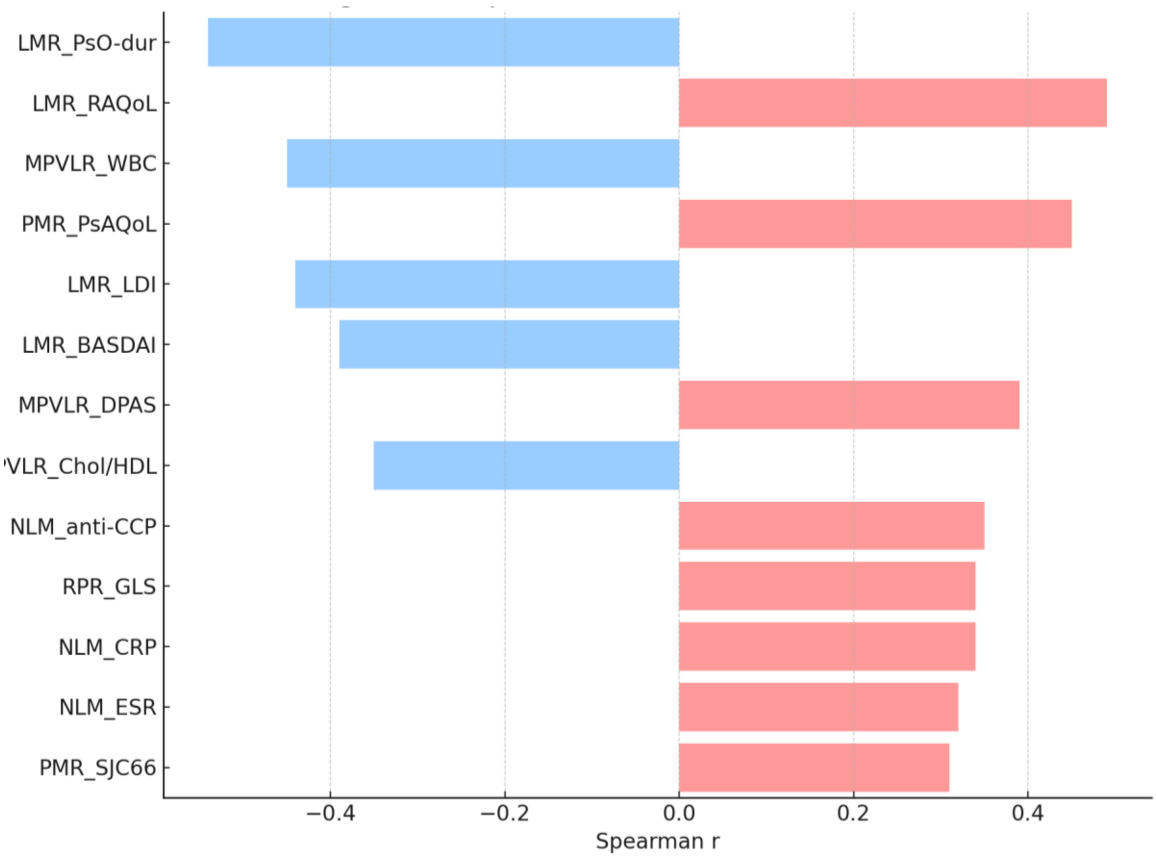
За съотношението на NLM бяха намерени значими разлики между групите на ПсА и РА ($U = 359.0$, $p = .004$) и между групите на Здрави контроли и РА ($U = 119.0$, $p < .001$). Въпреки това не беше намерена значима разлика между групите на ПсА и Здрави контроли ($U = 481.0$, $p = .207$). Подобно на това, за съотношението на Тромбоцитите към Лимфоцитите (PLR), се наблюдаваха значими разлики между групите на ПсА и Здрави контроли ($U = 193.0$, $p = .025$) и между групите на ПсА и РА ($U = 223.0$, $p < .001$). Не беше открита значима разлика между групите на Здрави контроли и РА за PLR ($U = 211.0$, $p = .080$).

4.3.2. Корелационен анализ

Анализът на корелацията по Спирман разкри няколко интересни връзки между клетъчните съотношения от интерес и други важни променливи (Фигура 31). Например, LMR прояви силна отрицателна корелация с PsO-dur ($r = -.54$, $p < .001$), което подсказва, че по-високите стойности на LMR може да са свързани с по-кратка продължителност на псориазиса. Също така, LMR показа силна положителна корелация с RAQoL ($r = .49$, $p = .01$), което показва, че LMR може да е асоциирано с качеството на живот при пациентите с ревматоиден артрит.

MPVLR показа силна отрицателна корелация с WBC ($r = -.45$, $p < .001$), което подсказва, че по-ниски стойности на MPVLR могат да бъдат свързани с по-висок брой бели кръвни клетки. PMR има силна положителна корелация с PsAQoL ($r = .45$, $p = .01$), което показва неговата роля върху качеството на живот при пациентите с псориатичен артрит. LMR също показва силна отрицателна корелация с LDI ($r = -.44$, $p = .01$) и BASDAI ($r = -0.39$, $p = .03$), което показва неговата потенциална роля в индексите за активност на болестта. MPVLR показва умерена положителна корелация с DPAS ($r = .39$, $p < .001$) и отрицателна корелация с Chol/HDL ($r = -.35$, $p < .001$), което допълнително подчертава неговата връзка в холестероловия метаболизъм и физическата активност.

NLM показа умерена положителна корелация с anti-CCP ($r = .35$, $p < .001$), което подчертава на неговото значение в контекста на РА. RPR има умерена положителна корелация с GLS ($r = .34$, $p = .03$), което може да подсказва за връзка между със сърдечната функция. NLM също показва умерена положителни корелации с CRP ($r = .34$, $p < .001$) и ESR ($r = 0.32$, $p < .001$), което подчертава неговата роля във възпалителните състояния. Накрая, PMR има умерена положителна корелация сус SJC66 ($r = 0.31$, $p = .01$), което навежда за неговата потенциална роля върху броя на оточни стави.

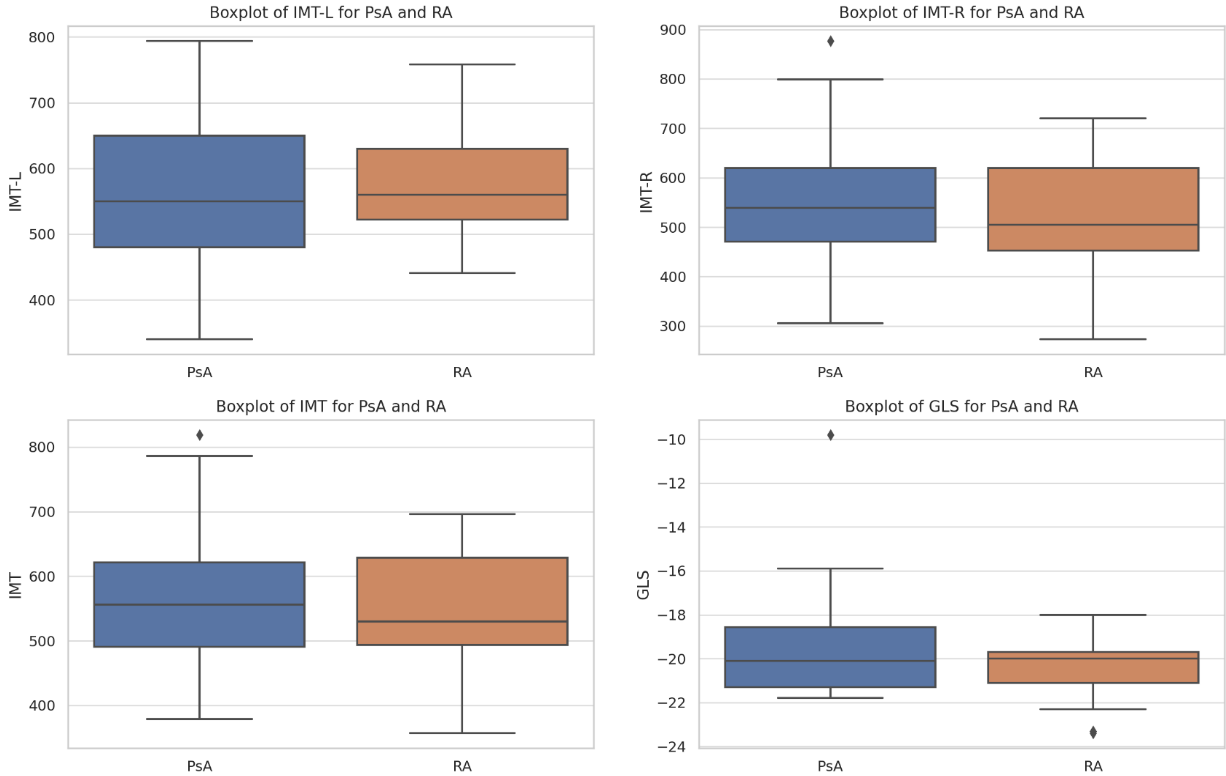


Фигура 31. Статистически значими корелации по Спирман между клетъчни съотношения и други маркери.

4.4. Ултрасонографски изследвания

4.4.1. IMT анализ

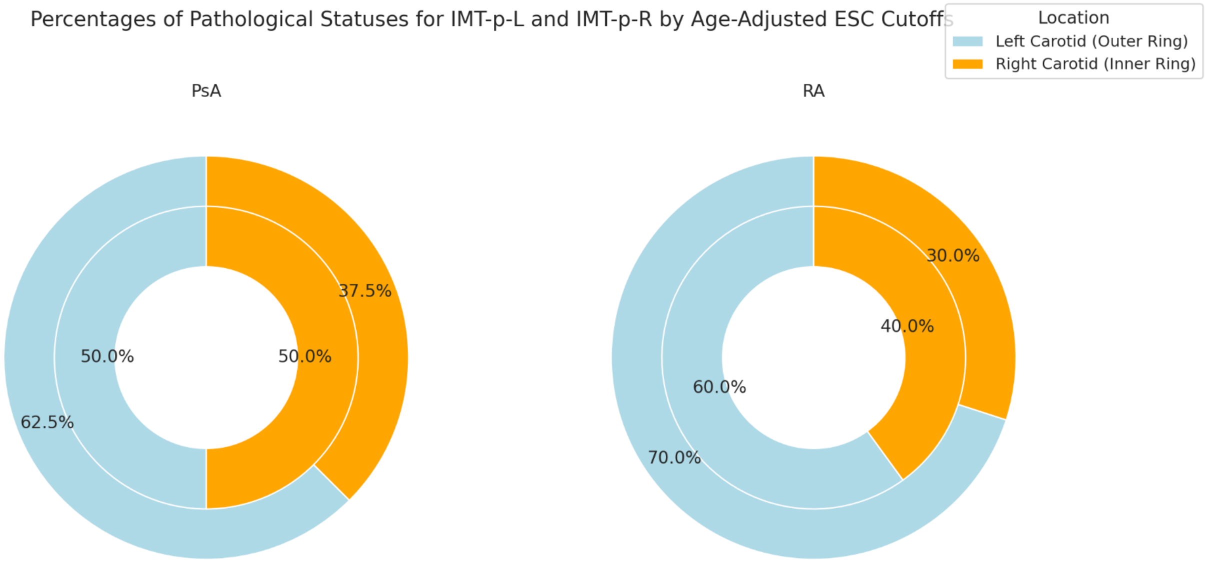
Измерената IMT на лявата каротидна артерия (IMT-L) при ПсА имаше средна стойност от 566.76 (SD = 109.86), докато за РА3 беше 575.37 (SD = 83.21). IMT на дясна каротидна артерия при ПсА (IMT-R), имаше средна стойност от 554.07 (SD = 118.96), а при РА - 527.77 (SD = 113.82). Композитната дебелина на двете артерии (composite IMT) беше 560.41 (SD = 106.50) за ПсА и 551.57 (SD = 87.14) за РА. Средната стойност за GLS беше -19.24 (SD = 3.06) за ПсА и -20.42 (SD = 1.64) за РА.



Фигура 32. Бокс-плотове показващи разпределението на IMT, IMT-L, IMT-R и GLS при пациенти с ПсА и РА

За IMT-L в групата ПсА, 25-тият перцентил беше 480.0, медианата (50-тият перцентил) беше 550.0, и 75-тият перцентил беше 650.0. За групата РА тези стойности бяха съответно 521.75, 560.0 и 630.0. За IMT-R в групата ПсА, перцентилите бяха 490.0 (25-ти), 539.0 (50-ти) и 597.0 (75-ти); за групата РА те бяха 505.0, 505.0 и 580.0. За общата интимо-медиална дебелина (composite IMT) 25-тият, 50-тият и 75-тият перцентил за групата ПсА бяха 500.0, 556.0 и 621.5, докато за групата РА те бяха съответно 525.5, 529.75 и 628.75. Накрая, за GLS, групата ПсА имаше перцентили от -21.3 (25-ти), -20.1 (50-ти) и -18.575 (75-ти), докато групата РА имаше -21.1, -20.0 и -19.7, съответно.

Използвайки стойностите за отсечка, определени от Европейското общество по кардиология (ESC) на 75-тия персентил и възраст, бяха изчислени процентите на патологичните стойности на лява и дясна картотида (IMT-p-L и IMT-p-R) (31). За IMT-p-L, 37.5% от групата ПсА и 30.0% от групата РА бяха категоризирани като патологични. За IMT-p-R процентите бяха по-високи, с 50.0% за групата ПсА и 40.0% за групата РА, попадащи в патологичната категория (Фигура 33).

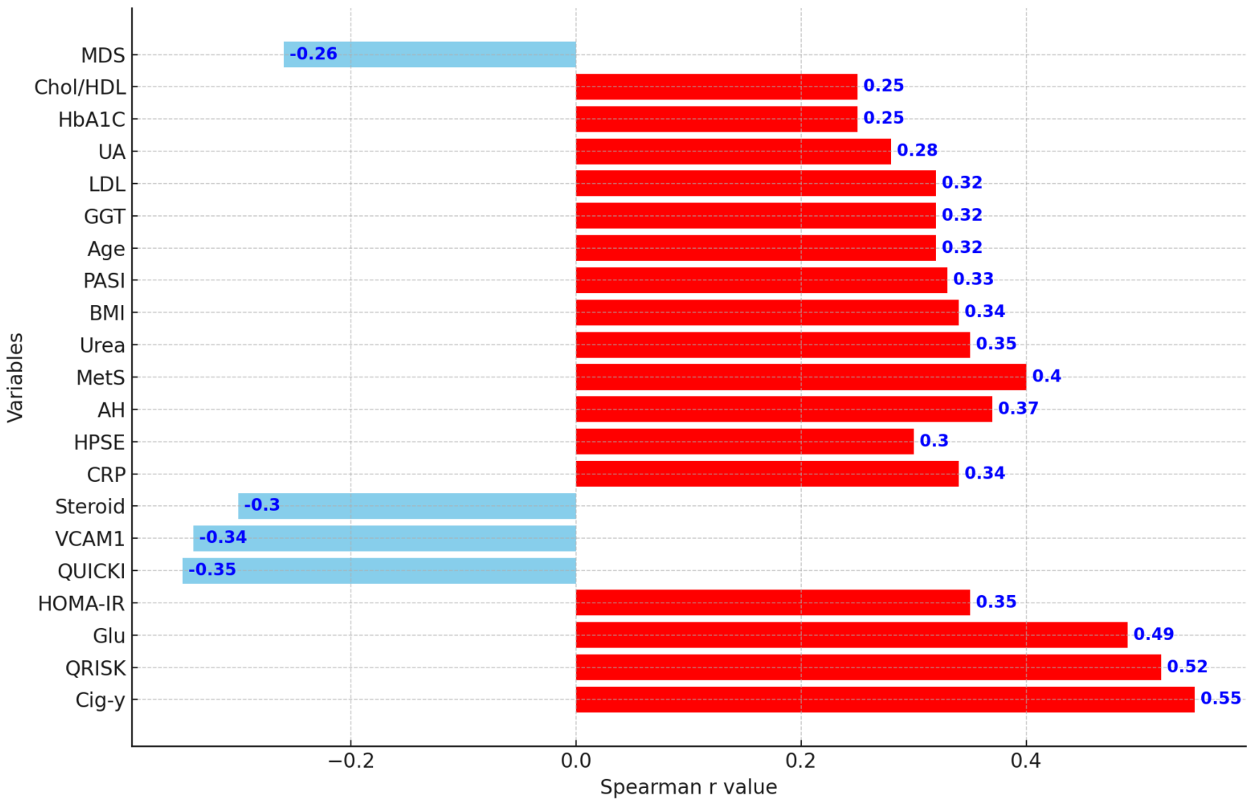


Фигура 33. Процентно разпределение на патологични IMT на лява и дясна каротидна артерия при пациенти ПсА и РА.

Беше извършен тест на Ман-Уитни, за да се оценят междугруповите разлики. За IMT-L статистиката на теста беше 110.5, а стойността на p беше .367. За IMT-R статистиката на теста беше 141.5, с p-стойност от .857. Подобно на това, за композитния IMT U=132.0, p = .900. Най-накрая, за GLS статистиката на теста беше 157, с p-стойност от 0.460. Всички p-стойности бяха по-големи от конвенционалната ниво на значимост от 0.05. За IMT-p-L U = 645 p = .521, а IMT-p-R U = 660 p = .413. Всички p-стойности бяха по-големи от конвенционалната ниво на значимост от 0.05, което показа, че не съществуваха статистически значими разлики между групите ПсА и РА по отношение на тези променливи. Следователно тестът на Ман-Уитни не показва значителни различия между двете групи.

В анализа бяха установени умерени по сила корелации между IMT и години тютюнопушене ($r = 0.55$, $p = 0.015$), QRISK ($r = 0.52$, $p < .001$) и нивата на глюкозата ($r = 0.49$, $p < .001$). Слаби корелации се наблюдаваха между IMT и HOMA-IR ($r = 0.35$, $p = 0.003$) и QUICKI ($r = -0.35$, $p = 0.003$). Слаби отрицателни корелации бяха установени с VCAM1 ($r = -0.34$, $p = 0.008$). Употребата на стероиди също показва слаба отрицателна корелация с IMT($r = -0.3$, $p = 0.016$). Корелация беше отбелязана между ИМТ и възпалителния маркер CRP ($r = 0.34$, $p = 0.004$), както и с HPSE ($r = 0.3$, $p = 0.021$) и AX ($r = 0.37$, $p = 0.002$). MetS показа умерена корелация с IMT($r = 0.4$, $p < .001$), както и серумните нива на урея ($r = 0.35$, $p = 0.004$) и BMI ($r = 0.34$, $p = 0.005$). Слаби корелации се наблюдаваха с PASI ($r = 0.33$, $p = 0.045$), възрастта ($r = 0.32$, $p = 0.006$), нивата на GGT ($r = 0.32$, $p = 0.017$) и нивата на LDL ($r = 0.32$, $p = 0.007$). Пикочна киселина ($r = 0.28$, $p =$

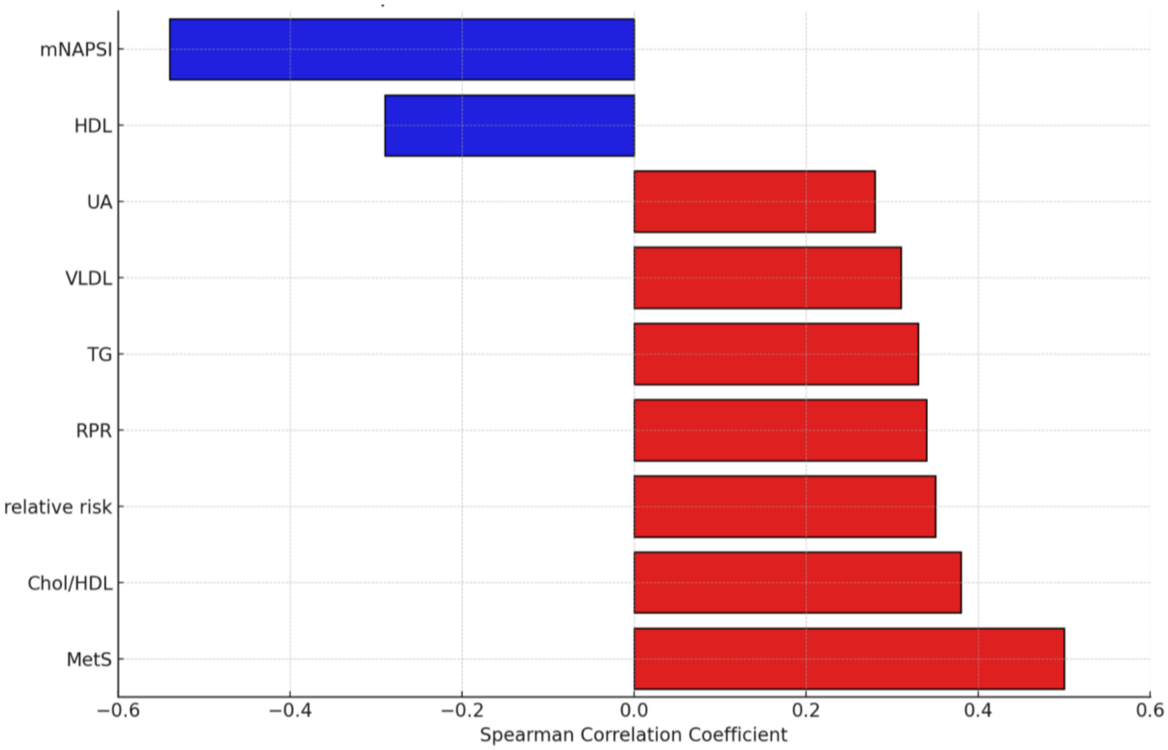
0.017), HbA1C (r = 0.25, p = 0.044), съотношението HDL/LDL (r = 0.25, p = 0.039) и MDS (r = -0.26, p = 0.037) демонстрират слаби, но статистически значими корелации с IMT (Фигура 34).



Фигура 34. Бар-плот визуализиращ значими корелации по Спирман между IMT и други маркери.

4.4.2. Спекъл-трекинг GLS анализ

Корелационният анализ на Спирман разкри следните резултати (Фигура 36). Коефициентът между mNAPSI и GLS беше r = -.54 с p-стойност от p = .039, което показва за статистически значима обратна връзка. В клиничен контекст това означава, че с намаляването на mNAPSI резултатите, което е показател за подобряване на симптомите при псориазис, се наблюдаваше тенденция GLS стойностите да стават по-малко отрицателни, което обикновено е признак за влошаване на сърдечната функция. Този резултат предизвиква конвенционалното разбиране, че системното подобрение на симптомите на болестта обикновено се свързва с по-добро сърдечно здраве. Беше открита положителна и статистически значима корелация между Метаболитния синдром (MetS) и GLS (r = .5, p = .002).



Фигура 36. Барплот визуализиращ корелационните коефициенти на Спирман между GLS и други маркери.

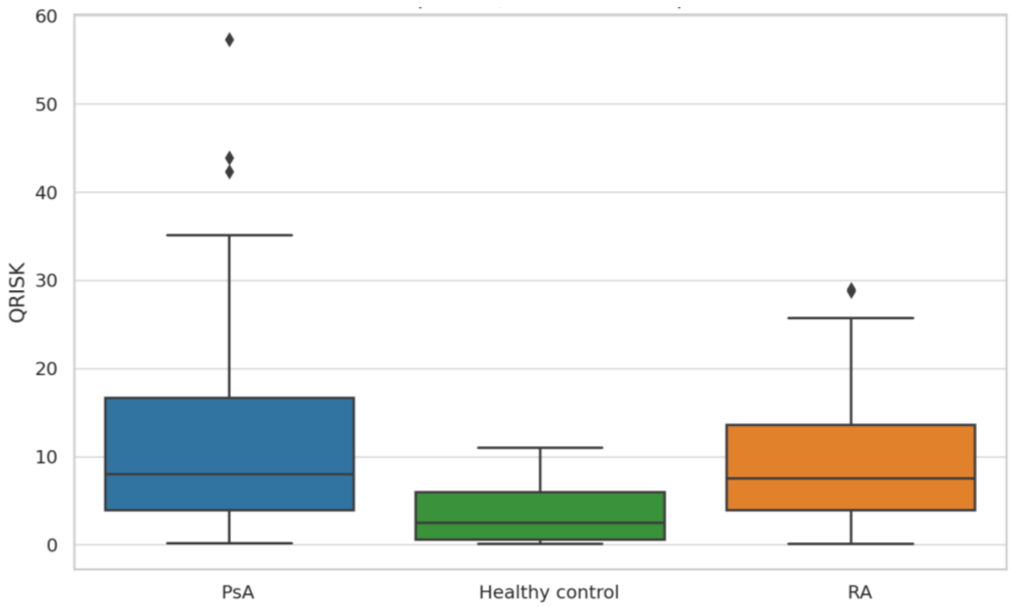
Съотношението Chol/HDL показа статистически значима положителна корелация с GLS (r = .38, p = .015). Това подсказва, че с увеличаване на този липиден профил, се влошава сърдечната функция, представена от стойности на GLS. Освен това промените в Относителен Риск изчислен чрез QRISK (r = .35, p = .052) и съотношението Red cell distribution width to platelet (RPR); r = 0.34, p = 0.032) също показаха положителни корелации с GLS, въпреки че стойността на p за Относителен Риск беше над обичайното ниво на значимост. Триглицеридите (TG; r = .33, p = .037) и Липопротеини с много ниска плътност (VLDL; r = .31, p = .053) също показаха слаба положителна корелация с GLS Обратно, HDL беше отрицателно корелиран с GLS (r = -.29, p = .065), въпреки че това не беше статистически значимо на ниво под p= .05. Пикочната киселина (UA; r = .28, p = .075) също показа положителна, но статистически незначителна корелация с GLS.

4.5. Сърдечносъдов риск - QRISK

4.5.1. Дескриптивен и корелативен анализ

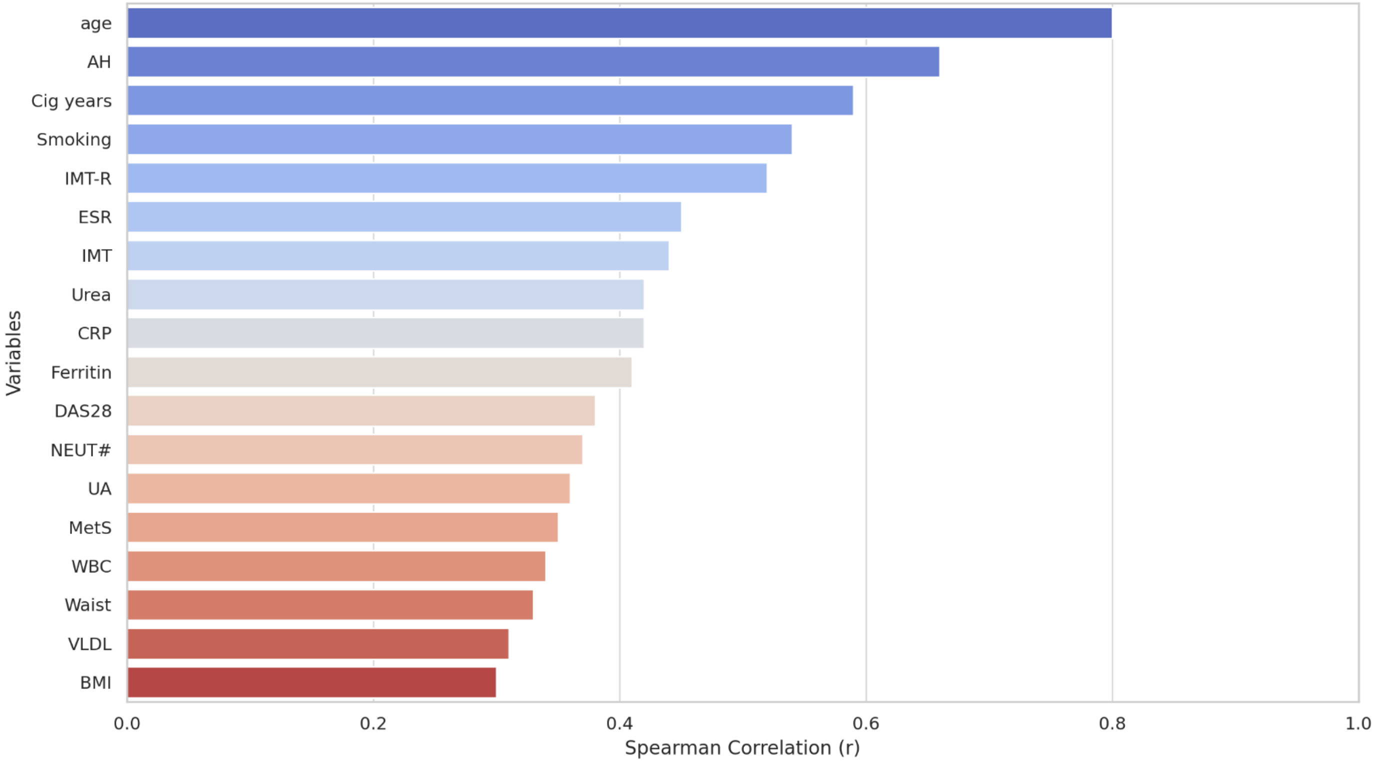
Описателната статистика за стойностите на QRISK при ПсА показа средна стойност от 12.66 (SD = 13.22), обхватът на стойностите се движише от 0.2 до 57.3. За групата на здравите контроли, средната стойност беше 3.8 (SD = 4.08), като обхвата на стойностите беше от 0.1 до 11.0. При РА, средната стойност на "QRISK" беше 9.6 (SD = 7.94) и обхват от 0.1 до 29.0.

За оценка на нормалността на разпределение беше използван тестът на Шапиро-Уилк. За ПсА, тестът показа значително отклонение от нормалността ($p < .001$). Групата на здравите контроли не показа значително отклонение от нормалното разпределение ($p = .236$), докато групата на РА показа значително отклонение ($p = .002$). Бяха намерени значими разлики между ПсА и здравите контроли ($p = .030$) и между здравите контроли и РА ($p = .040$). Обаче ПсА и РА не показаха значителни разлики в техните стойности на "QRISK" ($p = .717$).



Фигура 37. Бокс-плот за разпределението на QRISK между групите

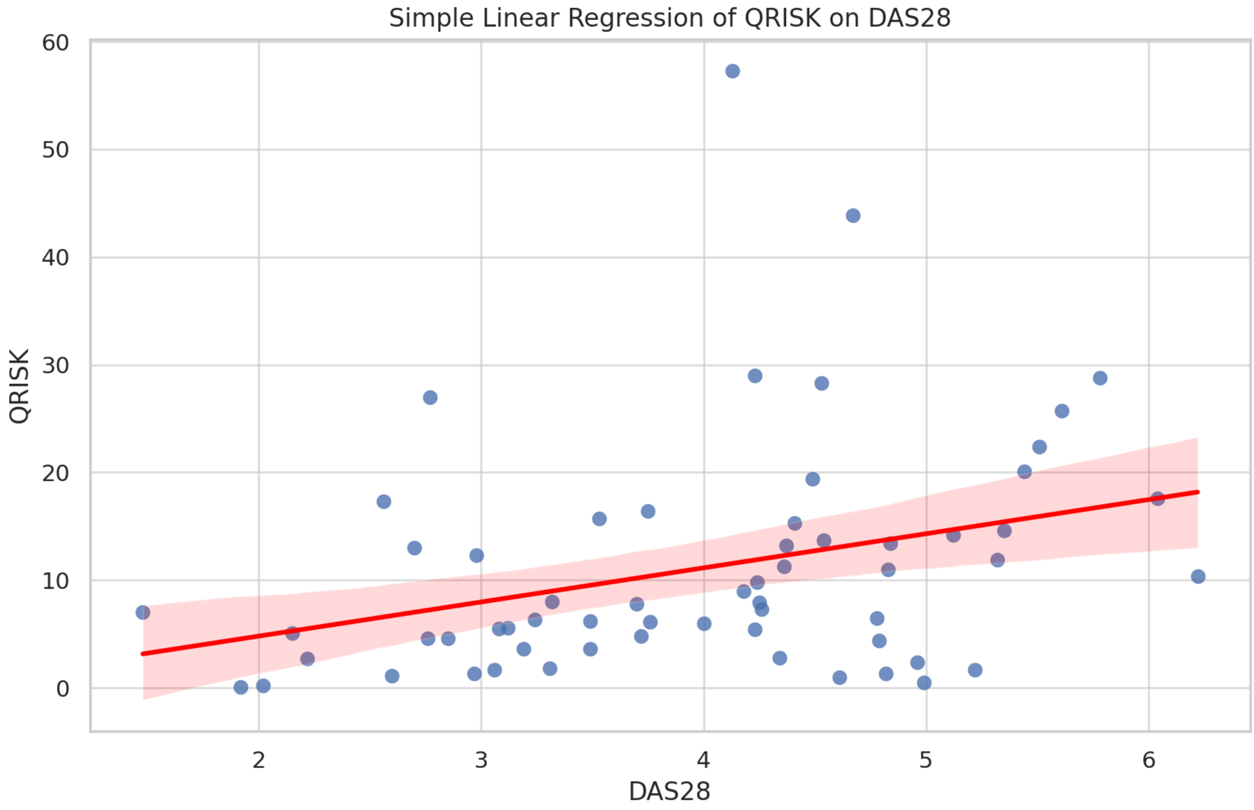
Възрастта показа много силна и статистически значима корелация с "QRISK" ($r = .80$, $p < .001$). Също така, артериалната хипертония също демонстрира много силна и статистически значима корелация с QRISK ($r = .66$, $p < .001$). Години тютюнопушене има силна и статистически значима корелация с "QRISK" ($r = .59$, $p = .004$). Подобно на това активното пушене ($r = .54$, $p < .001$) и IMT на дясна каротида ($r = .52$, $p < .001$) също показаха силни и статистически значими корелации. Силни и статистически значими корелации с QRISK се наблюдават за СУЕ ($r = .45$, $p < .001$), композитния IMT ($r = .44$, $p < .001$), Urea ($r = .42$, $p < .001$), "CRP" ($r = .42$, $p < .001$) и Ferritin ($r = .41$, $p = .005$). Умерени, но статистически значими корелации се наблюдават за променливите DAS28 ($r = .38$, $p = .003$), "NEUT#" ($r = .37$, $p < .001$), UA ($r = .36$, $p < .001$), MetS ($r = .35$, $p = .002$), WBC ($r = 0.34$, $p = .004$), обиколка талия ($r = .33$, $p = .007$) и VLDL ($r = 0.31$, $p = 0.007$), BMI ($r = .30$, $p = .010$) (Фигура 38).



Фигура 38. Барплот изобразяващ корелации между QRISK и други променливи.

4.5.2. Регресионен анализ

В анализа, включващ DAS28 и QRISK от 61 пациента, регресионният модел се за прогнозиране на QRISK (R^2 = .105, p = .011) (Фигура 39). Това означава, че моделът обяснява 10.5% от вариацията в QRISK резултатите, а F-статистиката (F(1, 59) = 6.947, p = .011) потвърждава статистическата значимост на модела. Коефициентът за DAS28 беше 3.17 и беше статистически значим (t = 2.636, p = .011). Въпреки че обяснителната способност на модела е умерена осигурява по-задълбочено разбиране на тяхната връзка, потвърждавайки, че DAS28 сам по себе си е значим предиктор за QRISK.



Фигура 39. Линеарна регресия на QRISK с DAS28

Множественият регресионен анализ включи променливите "DAS28", "MetS", "UA", "Lp-PLA2", "HYAL", "Crea", "HPSE" и "SYND-1" като предиктори за "QRISK". Моделът обясняваше 64,4% от вариацията в "QRISK", както бе показано от стойността на R^2 от 0,644. Коригираният R^2 беше 0.664, и моделът беше статистически значим, ($F(8,47) = 10.62$, $p < .001$). Сред предикторните променливи, DAS28 и MetS бяха статистически значими. Конкретно, DAS28 имаше коефициент от 3,2423 ($t = 3,530$, $p = .001$), а MetS имаше коефициент от 6,4282 ($t = 2,167$, $p = .036$). Другите променливи - UA, Lp-PLA2, HYAL, Crea, HPSE, SYND-1 и IMT - не достигнаха статистическа значимост при предсказването на QRISK в този модел.

Резултатите от регресионния анализ показват, че моделът е ефективен и избраните предиктори - DAS28, MetS, UA, Lp-PLA2, HYAL, Crea, HPSE, SYND-1 и IMT - заедно са много мощни в предсказването на QRISK.

4.5.3. ROC анализ

За установяване на предиктивната точност на определени сигнификантни маркери при откриването на повишен сърдечносъдов риск, с най-добрата комбинация от стойности на чувствителност и специфичност, изчислихме receiver operating characteristic (ROC). Проведен бе ROC анализ, използвайки дихотомна зависима променлива QRISK (> 10 vs ≤ 10) (Фигура 40). Моделът е осъществен, за да разграничи съответно наличието на повишен риск и липсата на такъв.

За PECAM, AUC е 0.636 (95% CI: 0.507 - 0.766), което показа задоволителна предиктивна стойност. За DAS28, калкулирания AUC бе 0.725 (95%[CI]: 0.605 - 0.845), като моделът показа добра предиктивна стойност. Достигнатата сигнификантност ни дава основание да приемем добра диагностична способност на тези биохимични тестове за разграничаване на истински положителния процент болни спрямо фалшиво положителния дял, при получените прагови стойности (Таблица 10). Оптималната "cut of" стойност за PECAM беше изчислена на 3118 pg/mL, а за DAS28 4.37 (Таблица 11). Това представлява точката на ROC кривата, която максимизира истинския положителен процент, минимизирайки процента на фалшиво положителните, предоставяйки най-добрия баланс между чувствителност и специфичност за този предиктор.

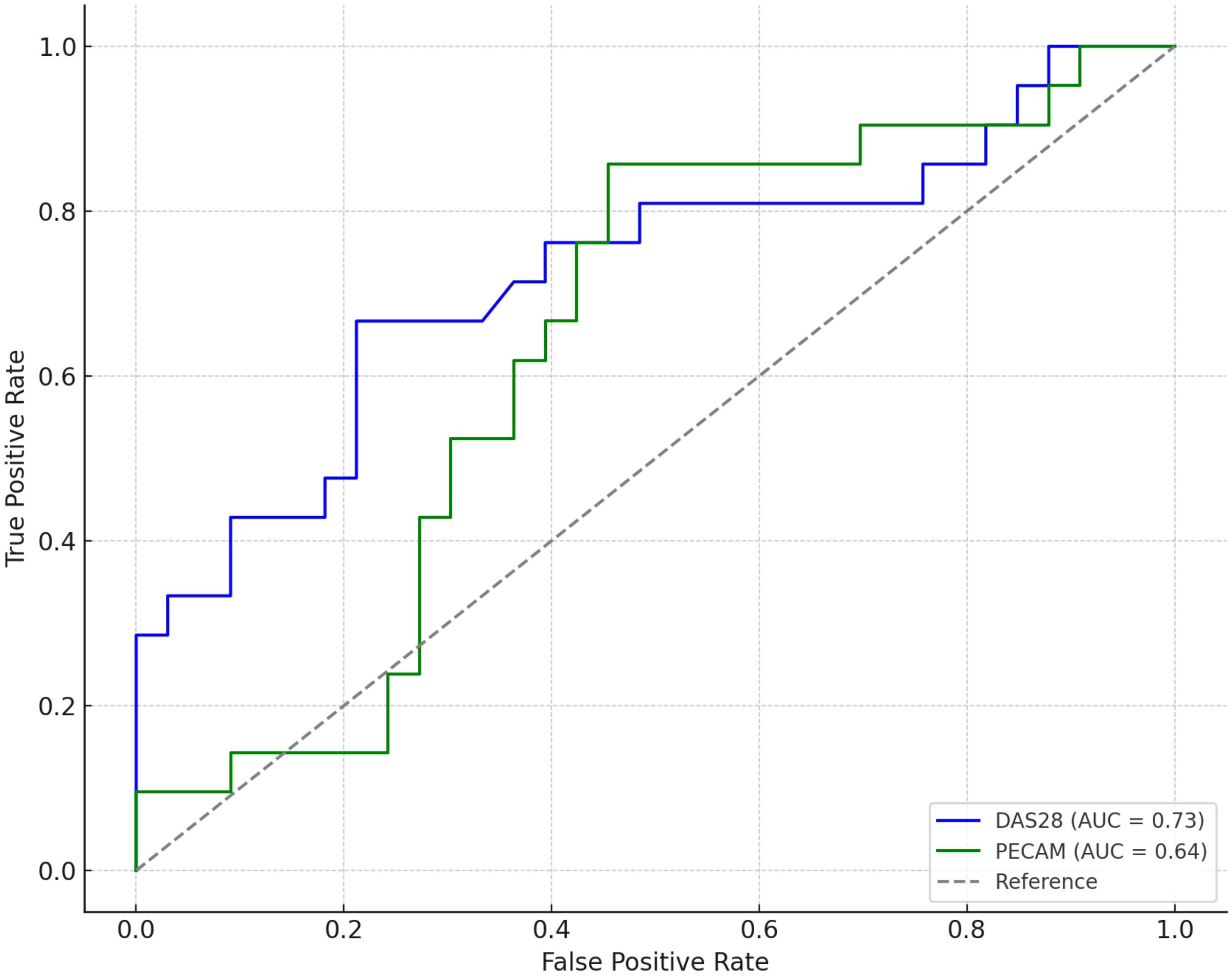
Площта под кривата за DAS28 е по-голяма в сравнение с тази на PECAM, което предполага по-голяма диагностична точност. Таблица 10 и 11 описват праговите стойности, чувствителност и специфичност, положителна и отрицателна предиктивна стойност за DAS28 и PECAM.

Таблица 10. Резултати от ROC анализа:

Variable	AUC	SE	95% CI		p
DAS28	0.725	0.061	0.605	0.845	<0.001
PECAM	0.636	0.066	0.507	0.766	0.03

DAS28 - Disease Activity Score in 28 joints; **PECAM** - Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1

AUC - Area Under the Curve; **SE** - standard error; **CI** - confidence interval; стойност на **p**



Фигура 40. Receiver operating characteristic криви с прагови стойности на PECAM 3118 pg/mL и DAS28 4.37, за откриване на повишен сърдечносъдов риск QRISK >10.

Таблица 11. Резултати от ROC анализа: cut-off, чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност, отрицателна предиктивна стойност

Variable	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
DAS28	4.37	61.9	78.7	65.0	76.4
PECAM	3188	80.9	54.5	53.1	81.8

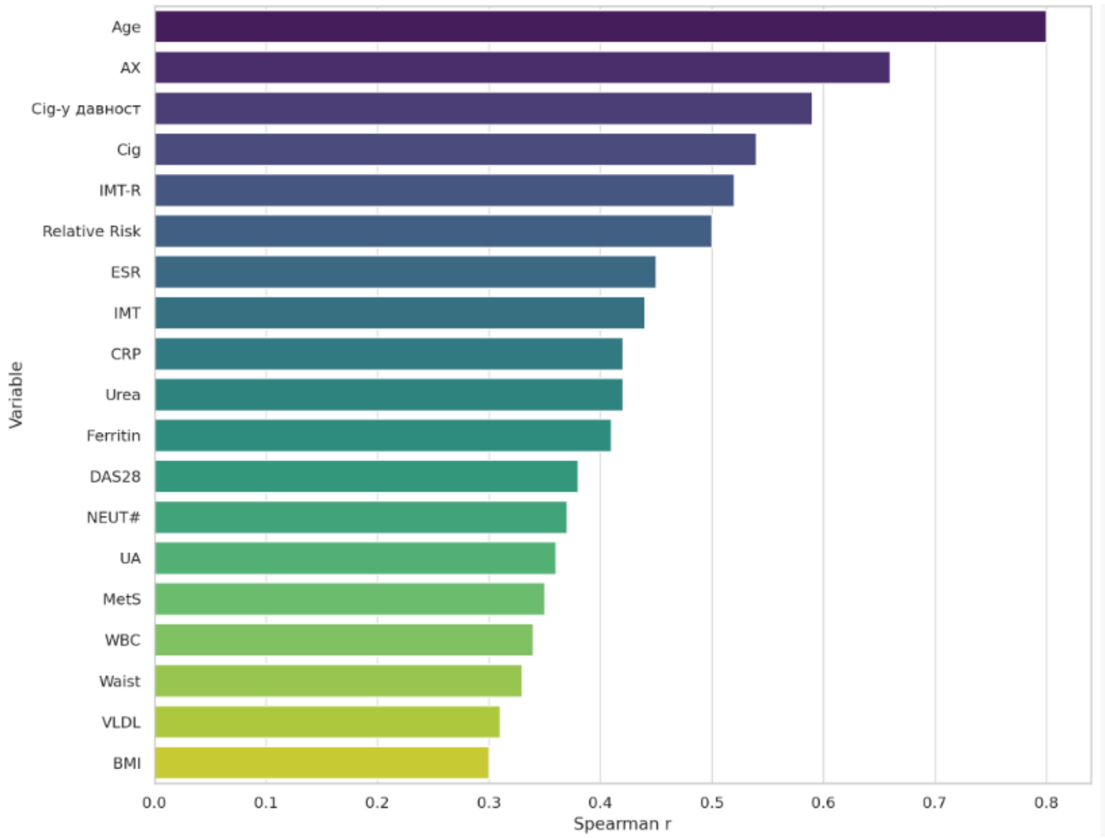
DAS28 - Disease Activity Score in 28 joints; **PECAM** - Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1

Sensitivity - чувствителност; **Specificity -** специфичност; **Cut-off** - отсечна точка; **PPV** - положителна предиктивна стойност; **NPV** - отрицателна предиктивна стойност;

4.6. Експериментални биомаркери

4.6.1. VCAM-1

За биомаркера VCAM1 данните включваха 80 наблюдения със средна стойност от 1.034 (SD = 0.218). Стойностите варираха от минимум 0.641 до максимум 1.905. Разпределението на VCAM1 беше оценено за нормалност с използването на теста на Шапиро-Уилк, който даде стойност на p, по-малка от .001, което показва, че данните не следват нормално разпределение. След това беше извършен тестът на Ман-Уитни, за да се сравнят нивата на VCAM1 в различните групи. Тестът между PsA и Здрави контроли показа статистически значима разлика (U = 416, p = .022). Подобно на това сравнението между ПсА и РА също показа значителна разлика (U = 627, p = .009). Въпреки това тестът на Ман-Уитни не показва статистически значима разлика в нивата на VCAM1 между Здрави контроли и РА (U = 282, p = .729). Тези резултати показват вариациите в нивата на VCAM1 в различните групи, особено между ПсА и другите две групи, докато не се наблюдава статистически значима разлика между групите на Здрави контроли и РА.

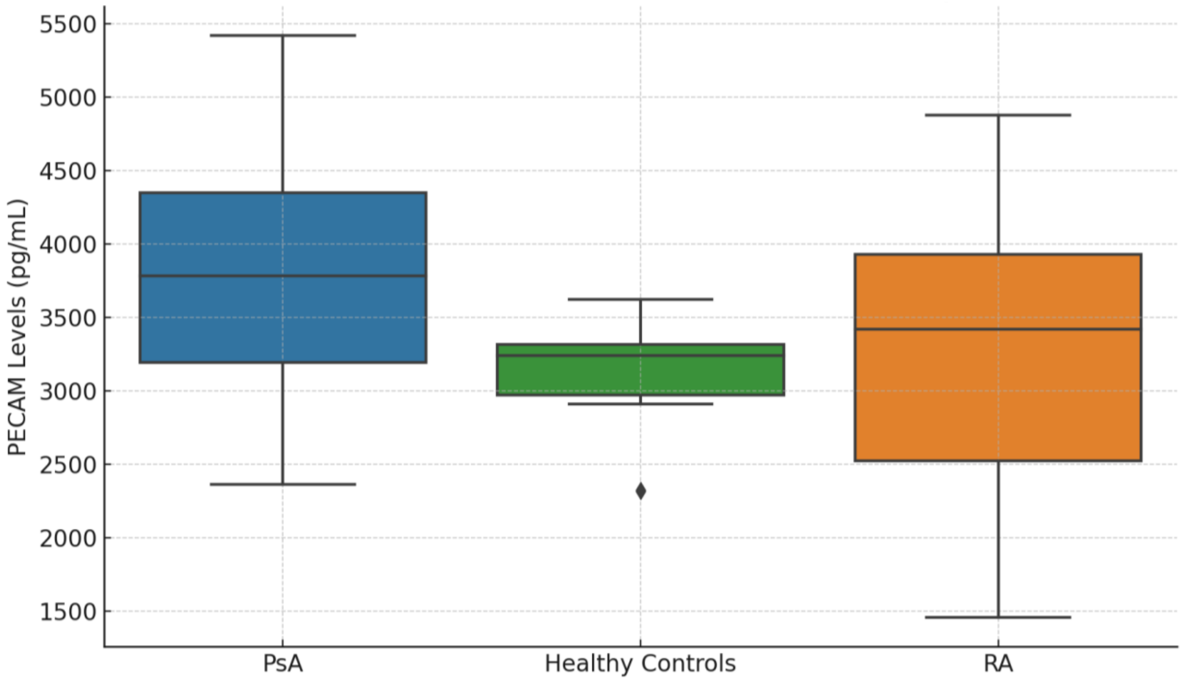


Фигура 41. Корелационен анализ по Спирман за VCAM с други променливи.

Анализът по корелацията на Spearman между VCAM1 и различни променливи показа различни степени на връзки (Фигура 41). "Възраст" демонстрира много силна положителна корелация с VCAM1 (r = .80, p < .001). Артериалната хипертония също показа силна положителна корелация (r = .66, p < .001). Години тютюнопушене (r = .59, p = .004) и активно пушене (r = .54, p < .001) също показаха силни положителни корелации с VCAM1. IMT на д. каротида IMT-R прояви силна корелация (r = .52, p < .001), както и относителния СС риск изчислен от QRISK (r = .50, p < .001). "ESR" (r = .45, p < .001), "IMT" (r = .44, p < .001), "Urea" (r = .42, p < .001), "CRP" (r = .42, p < .001) и "Феритин" (r = .41, p = .0045). Други променливи като "DAS28" (r = .38, p = .0027), "NEUT#" (r = .37, p < .001), "UA" (r = .36, p = .0011), "MetS" (r = .35, p = .0017), "WBC" (r = .34, p = .0044), Обиколка талия (r = .33, p = .0065) и "VLDL" (r = .31, p = .006) "BMI" (r = .30, p = .009) показаха умерено силни корелации.

4.6.2. PECAM

При ПсА средното ниво на PECAM беше 3812.1 (SD = 799.8), с размах от 2366.3 до 5421.6. За здравата контрола средното ниво на PECAM беше 3393.1 (SD = 696.8), с размах от 2318.9 до 4811.1. В групата с РА средната стойност на PECAM беше 3260.5 (SD = 948.8), и разпространението му беше от 1458.6 до 4877.9 (Фигура 42).

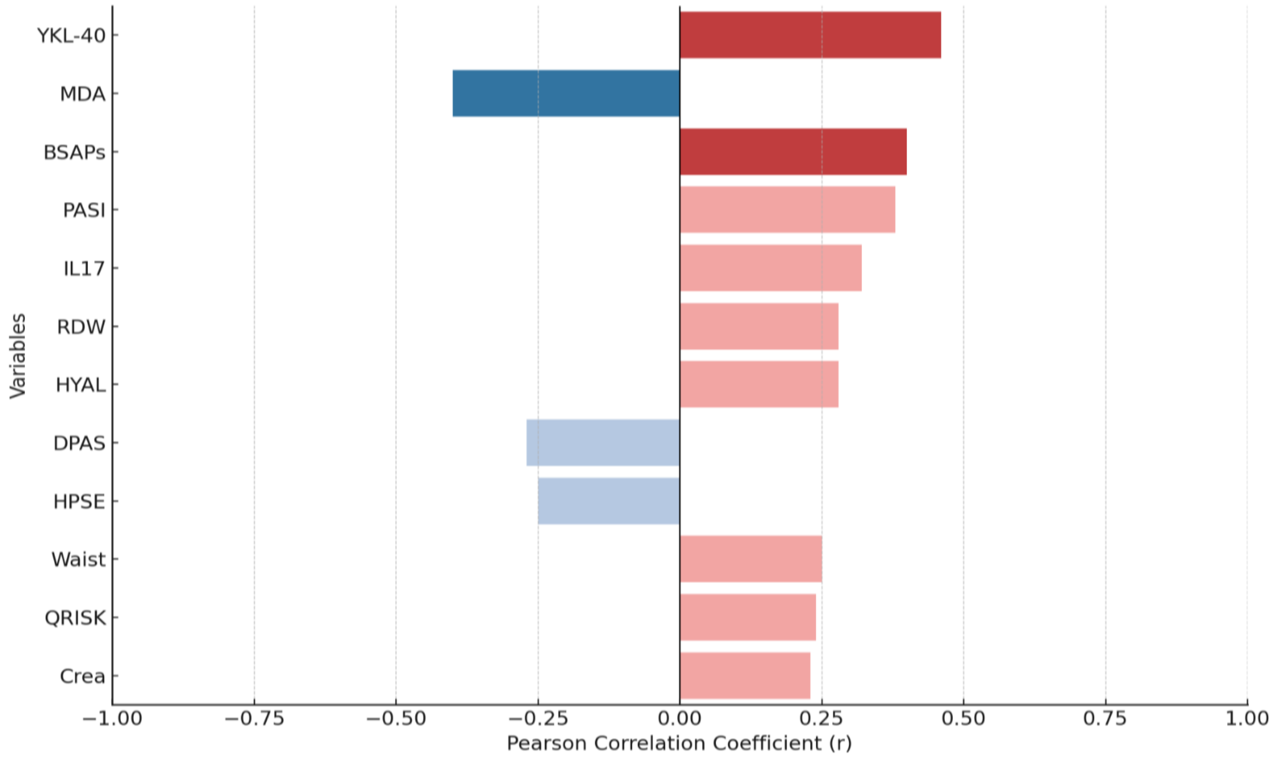


Фигура 42. Бокс-плот показващ разпределението на PECAM между групите

Нормалността беше оценена с използването на теста на Шапиро-Уилк. Стойностите на PECAM за Групи 1 и 3 бяха с нормално разпределение (p = 1.00 за двете групи), докато разпределението за Група 2 нарушаваше предположението за нормалност (p = .010).

Беше намерена значима разлика в нивата на PECAM между ПсА и здрава контрола ($p = .044$), както и между ПсА и РА ($p = .032$). Въпреки това не беше намерена значима разлика между здрави контроли и РА ($p = .737$). Следователно анализът показва, че нивата на PECAM се различават значително между пациентите с псориатричен артрит и другите две групи, но не и между здрави контроли и пациенти с ревматоиден артрит. Тези находки могат да указват потенциалната роля на PECAM като дискриминативен биомаркер при псориатричен артрит.

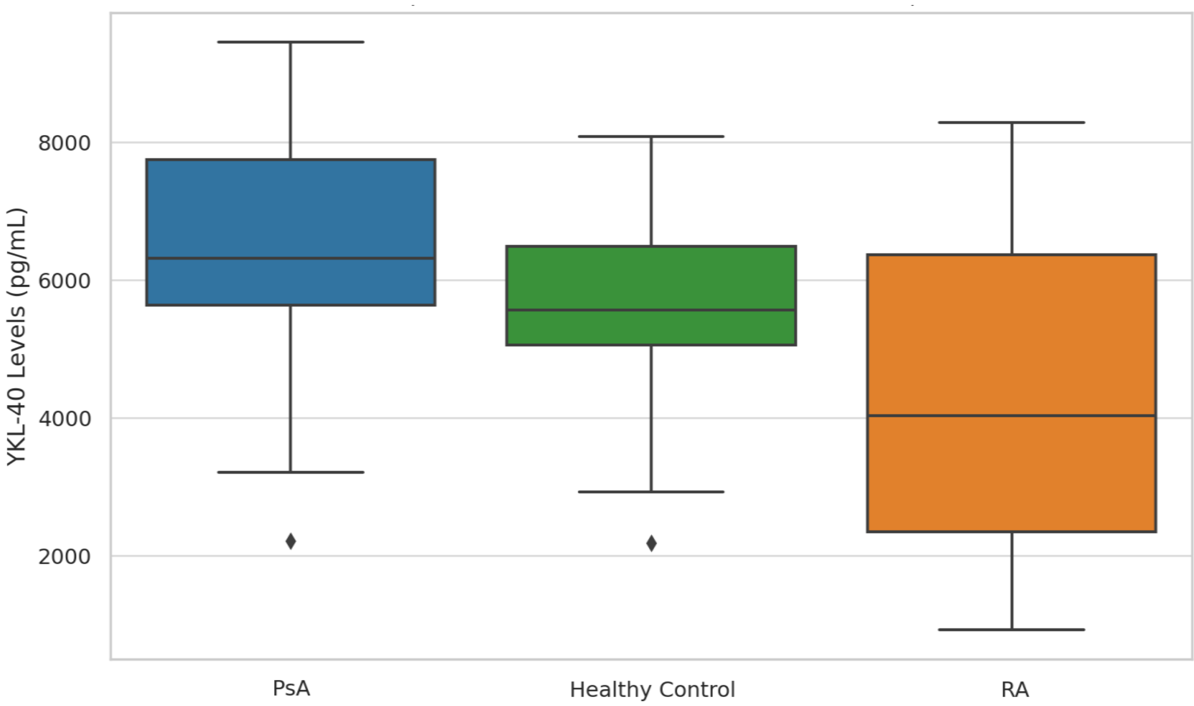
Анализът с корелация по Пиърсън показа конкретни връзки между PECAM и различни други променливи (Фигура 43). YKL-40 показа умерена положителна корелация с PECAM ($r = .46$, $p < .001$), което указва на статистически значима връзка. MDA имаше умерена отрицателна корелация с PECAM ($r = -.40$, $p = .030$), докато BSAPs прояви умерена положителна корелация ($r = .40$, $p = .030$), като и двете бяха статистически значими. Също така, PASI също показа умерена положителна корелация с PECAM ($r = .38$, $p = .037$). В категорията на слабите корелации, IL17 имаше положителна корелация с PECAM ($r = .32$, $p = .005$), която беше статистически значима. RDW и HYAL показаха сходни положителни корелации ($r = .28$, $p = .016$ за RDW и $r = .28$, $p = .015$ за HYAL), като и двете бяха статистически значими. DPAS имаше слаба отрицателна корелация с PECAM и беше статистически значима ($r = -.27$, $p = .031$). HPSE показа отрицателна корелация ($r = -.25$, $p = .031$). QRISK и Crea и двете показаха много слаби положителни корелации, със съответни стойности на p от .050 и .043, които ги направиха статистически значими.



Фигура 43. Бар-плот визуализиращ корелациите на PECAM с ключови маркери.

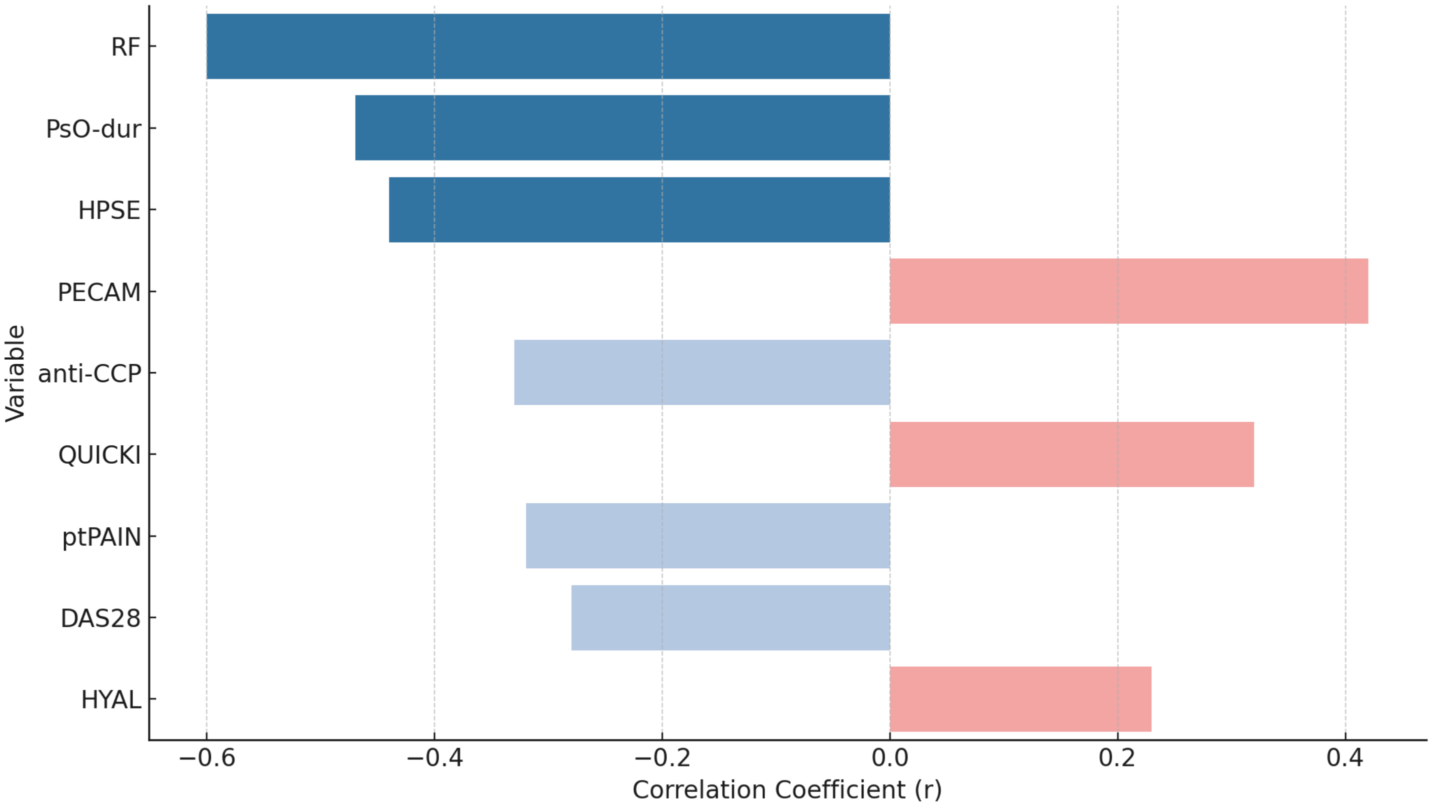
4.6.3. YKL-40

За пациентите с ПсА средното ниво на YKL-40 беше 6443,52 pg/mL (SD = 1636,02). Стойностите варираха от 2212,32 до 9452,92 pg/mL. Тестът на Шапиро-Уилк за нормалност даде стойност на p = .347, което показва, че данните са нормално разпределени. В групата на здрави контроли средното ниво на YKL-40 беше 5609,81 (SD = 1446,00). Обхватът за тази група беше от 2187,28 до 8079,71. Нормалността за тази група беше потвърдена от стойност на Шапиро-Уилк от p = .372. За пациентите с РА средното ниво на YKL-40 беше 4343,70 (SD = 2369,53). Стойностите в тази група варираха от 924,73 ng/mL до 8285,88 ng/mL (Фигура 44). Тестът на Шапиро-Уилк даде стойност на p = .061, което указва маргинално нарушение на предположението за нормалност. Относно сравнението между групите, тестът на Ман-Уитни показа статистически значими разлики в нивата на YKL-40 между ПсА и здрава контрола (U = 409, p = .032), както и между ПсА и РА (U = 647, p = .001). Въпреки това разликата между здрави контроли и РА не беше статистически значима (U = 379, p = .072).



Фигура 44. Бокс-плот показващ разпределението на YKL-40 между групите

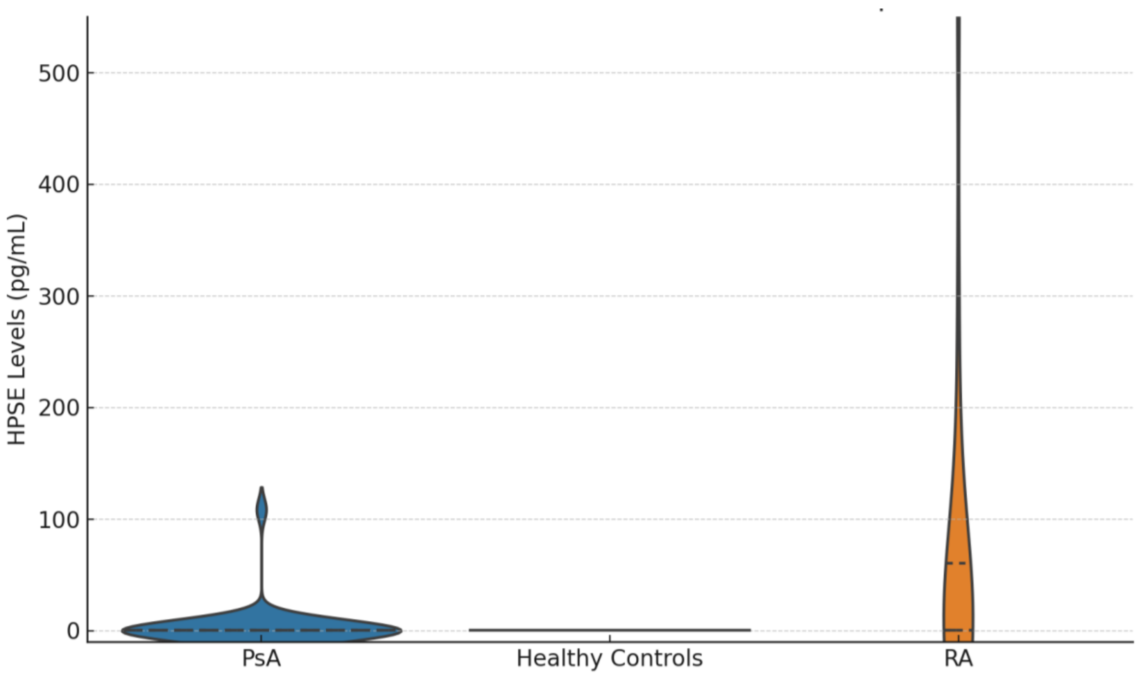
Анализът на корелацията между променливата YKL-40 и други биомаркери и клинични показатели в набора от данни разкри различни взаимоотношения (Фигура 45). Конкретно, RF показа силна отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -.6$, $p < .001$). Това означава, че с нарастване на нивата на RF, нивата на YKL-40 имат тенденция да намаляват, и това взаимоотношение беше статистически значимо. Освен това години продължителност на псориазис показа умерена отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -.47$, $p = .008$), което указва, че по-голямата псориазиса са свързани с по-ниски нива на YKL-40. HPSE също изяви умерена отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -.44$, $p < .001$). Обратно, PECAM показа умерена положителна корелация с YKL-40 ($r = .42$, $p < .001$), което предполага, че по-високите нива на PECAM са свързани с по-високи нива на YKL-40. Допълнително, anti-CCP ($r = -.33$, $p = .004$) и QUICKI ($r = .32$, $p = .004$). ptPAIN също прояви слаба отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -.32$, $p = .013$). DAS28 ($r = -.28$, $p = .029$) и HYAL ($r = .23$, $p = .040$) също показаха слаби корелации.



Фигура 45. Бар-плот визуализиращ статистически значими корелации на YKL-40 с други маркери.

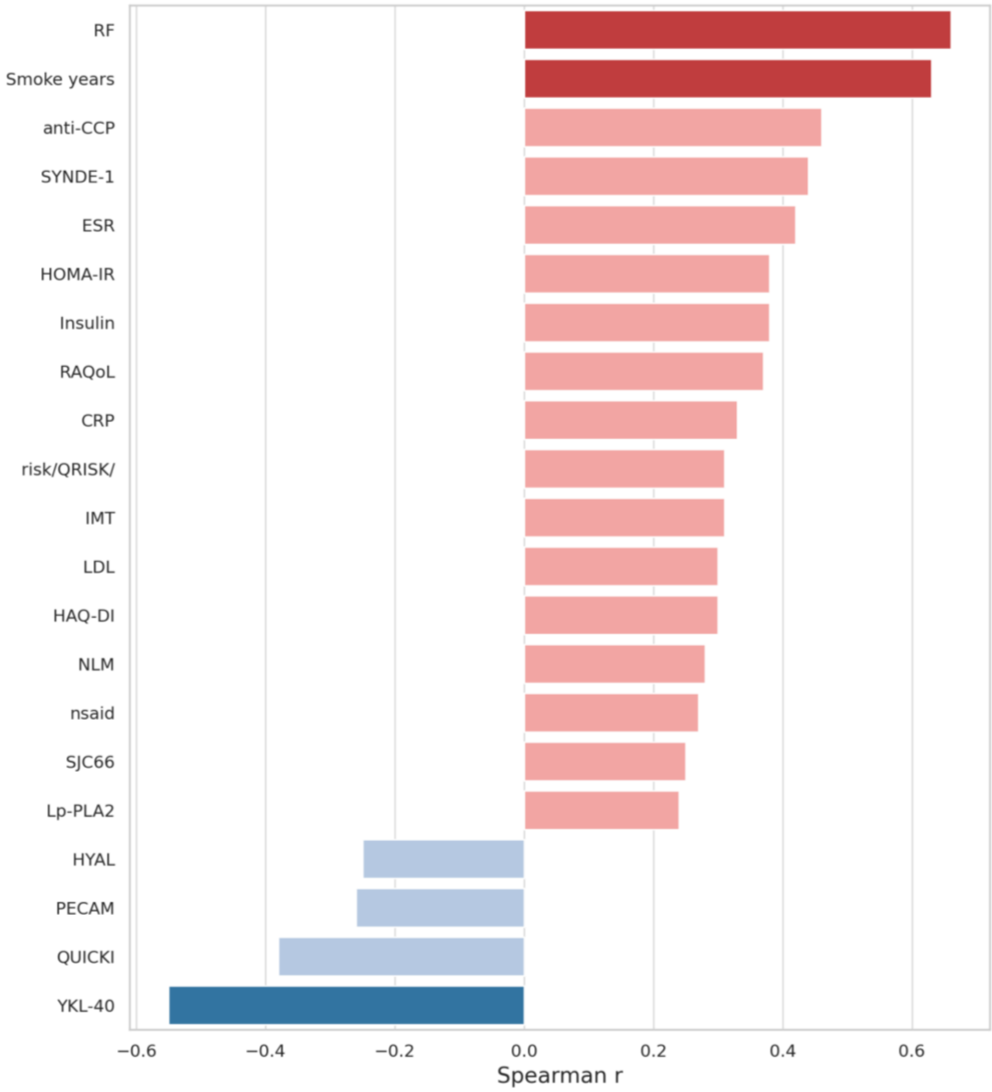
4.6.4. Heparanase

Първо, беше изчислена дескриптивната статистика за HPSE във всяка от групите. За ПсА, средната стойност на HPSE беше 3.62 pg/mL (SD = 19.79) (Фигура 46); За Здравите контроли, стойностите бяха консистентни, със средна стойност 0.012, и практически нулево стандартно отклонение (SD ≈ 0); и за РА, средната стойност на HPSE беше 70.40 (SD = 156.86). Важно е да се отбележи, че стандартните отклонения показват значително разсейване в Групи 1 и 3, докато Група 2 представя почти никаква вариабилност. След това беше извършен тестът на Шапиро-Уилк, за да се оцени нормалността на нивата на HPSE във всяка група. P-стойностите от този тест показват, че разпределението на нивата на HPSE значително се отклоняваха от нормално във всички групи ($p < 0.001$). Сравненията, извършени чрез теста на Ман-Уитни, показват значителна разлика в нивата на HPSE между ПсА и РА ($p = .002$), както и между Здрави контроли и РА ($p = .003$). Въпреки това сравнението между ПсА и здрави контроли не доведе до значим резултат ($p = .438$).



Фигура 46. Виоловата диаграма предоставя по-детайлно визуализиране на нивата на HPSE в трите групи. Този вид диаграма комбинира характеристиките на box plot диаграма с оценка на плътността на ядрото (kernel density estimation), предоставяйки по-подробен изглед на разпределението на данните.

"RF" ($r = .66$, $p < .001$) и "Cig-y давност" ($r = .63$, $p = .002$) показаха силна положителна корелация с HPSE, което може да подчертае важността на тези променливи в контекста на изучаваните биомаркери. "YKL-40" ($r = -.55$, $p < .001$) от своя страна показа силна отрицателна корелация, което може да е индикатор за обратна взаимовръзка с HPSE. Променливите "anti-CCP" ($r = .46$, $p < .001$), "SYND-1" ($r = .44$, $p < .001$) и "ESR" ($r = .42$, $p < .001$) показаха умерена корелация, което предполага, че те също имат релевантност, макар и в по-умерен степен. Променливи като "QUICKI" ($r = -.38$, $p < .001$), "Insulin" ($r = .38$, $p < .001$) и "HOMA-IR" ($r = .38$, $p < .001$), "RAQoL" ($r = .37$, $p = .05$), "CRP" ($r = .33$, $p = .002$), и "relative risk" /изчислен от QRISK/ ($r = .31$, $p = .018$) показаха умерена към слаба, но статистически значима корелация. Най-накрая, променливи като "NLM" ($r = .28$, $p = .014$), "nsaid" ($r = .27$, $p = .034$) и "HYAL" ($r = -.25$, $p = .026$) показаха слаби, но статистически значими корелации, което може да бъде основание за бъдещи изследвания. Анализът разкрива сложна мрежа от фактори, които са асоциирани с HPSE, като силата на тези асоциации варира от силни до слаби (Фигура 47).



Фигура 47. Кореалции по Спирман с HPSE и други маркери

За установяване на предиктивната точност на определени сигнификантни маркери при откриването на повишена HPSE с най-добрата комбинация от стойности на чувствителност и специфичност, изчислихме receiver operating characteristic (ROC). Проведен бе ROC анализ, използвайки дихотомна зависима променлива HPSE (> 0.012 vs ≤ 0.012 pg/mL) (Фигура 48).

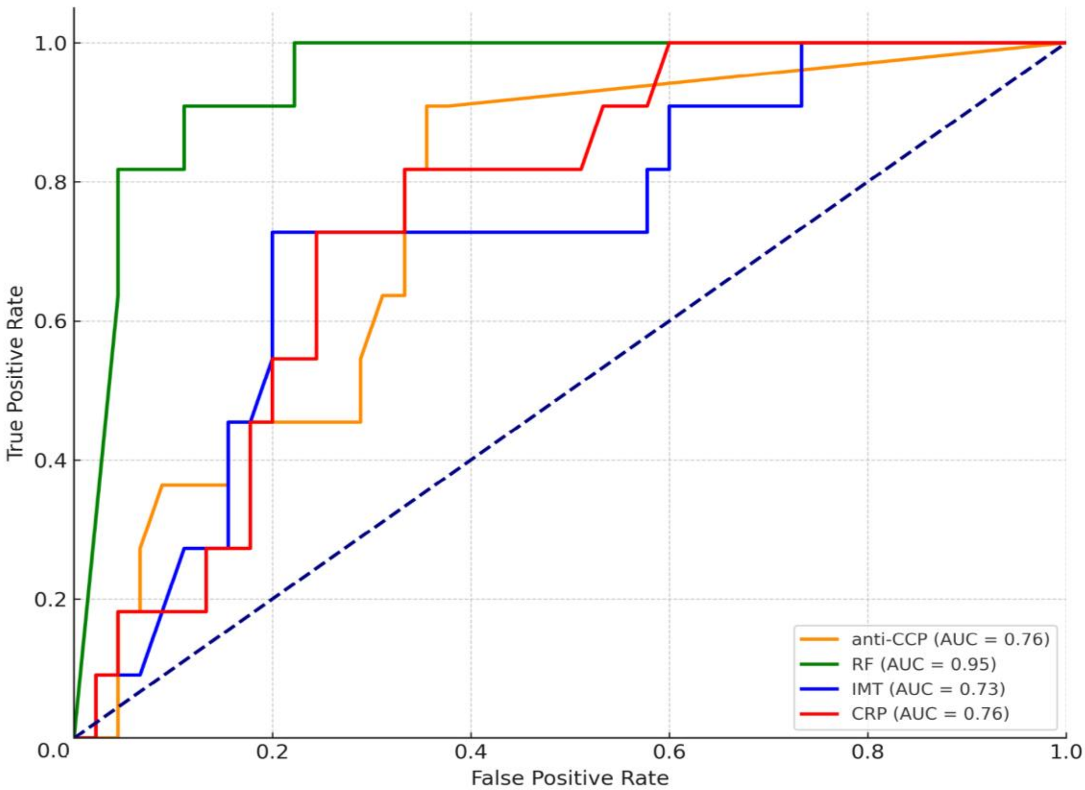
Достигнатата сигнификантност ни дава основание да приемем добра диагностична способност на тези тестове за разграничаване на истински положителния процент болни спрямо фалшиво положителния дял, при получените прагови стойности (Таблица 12). Оптималната “cut of” стойности са представени на Таблица 13. Това представлява точката на ROC кривата, която максимизира истинския положителен процент, минимизирайки процента на фалшиво положителните, предоставяйки най-добрия баланс между чувствителност и специфичност за този предиктор.

Площта под кривата за RF е по-голяма в сравнение с тази на anti-CCP, което предполага по-голяма диагностична точност, въпреки че праговата стойност е значително по-голяма.. Таблица 12 и 13 описват праговите стойности, чувствителност и специфичност, положителна и отрицателна предиктивна стойност за RF, anti-CCP, CRP и IMT.

Таблица 12. Резултати от ROC анализа на хепараназа:

Variable	AUC	SE	95% CI		p
anti-CCP	0.756	0.090	0.578	0.933	0.005
RF	0.947	0.048	0.853	1.000	<0.001
IMT	0.726	0.093	0.543	0.909	0.015
CRP	0.756	0.090	0.578	0.933	0.005

anti-CCP- Anti–cyclic citrullinated peptide; **RF**- Rheumatoid factor; **IMT** - Intima-Media Thickness; **CRP** - C-reactive protein; **AUC** - Area Under the Curve; **SE** - standard error; **CI** - confidence interval; стойност на **p**



Фигура 48. Receiver operating characteristic криви с прагови стойности на anti-CCP 41.9, RF 256 U/mL, IMT 617.5 μm и CRP 5.7 mg/L за откриване на повишена хепараназа (HPSE > 0.011 pg/mL)

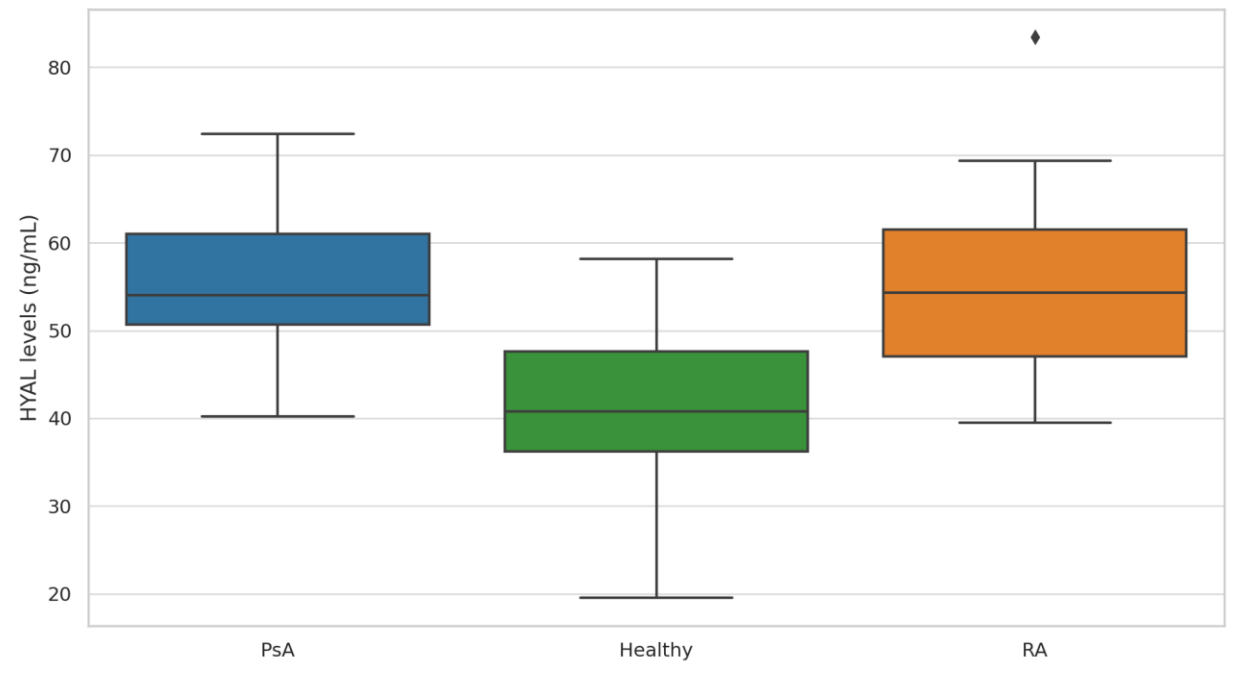
Таблица 13. Резултати от ROC анализа на хепараназа: cut-off, чувствителност, специфичност, положителна предиктивна стойност, отрицателна предиктивна стойност:

Variable	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
anti-CCP	41.9	81.82	64.44	36.00	93.55
RF	256.0	81.82	88.89	64.29	95.24
IMT	617.5	63.64	80.00	43.75	90.00
CRP	5.7	72.73	75.56	42.11	91.89

anti-CCP- Anti–cyclic citrullinated peptide; **RF**- Rheumatoid factor; **IMT** - Intima-Media Thickness; **CRP** - C-reactive protein; **Sensitivity -** чувствителност; **Specificity -** специфичност; **Cut-off** - отсечна точка; **PPV** - положителна предиктивна стойност; **NPV** - отрицателна предиктивна стойност;

4.6.5. Hyaluronidase

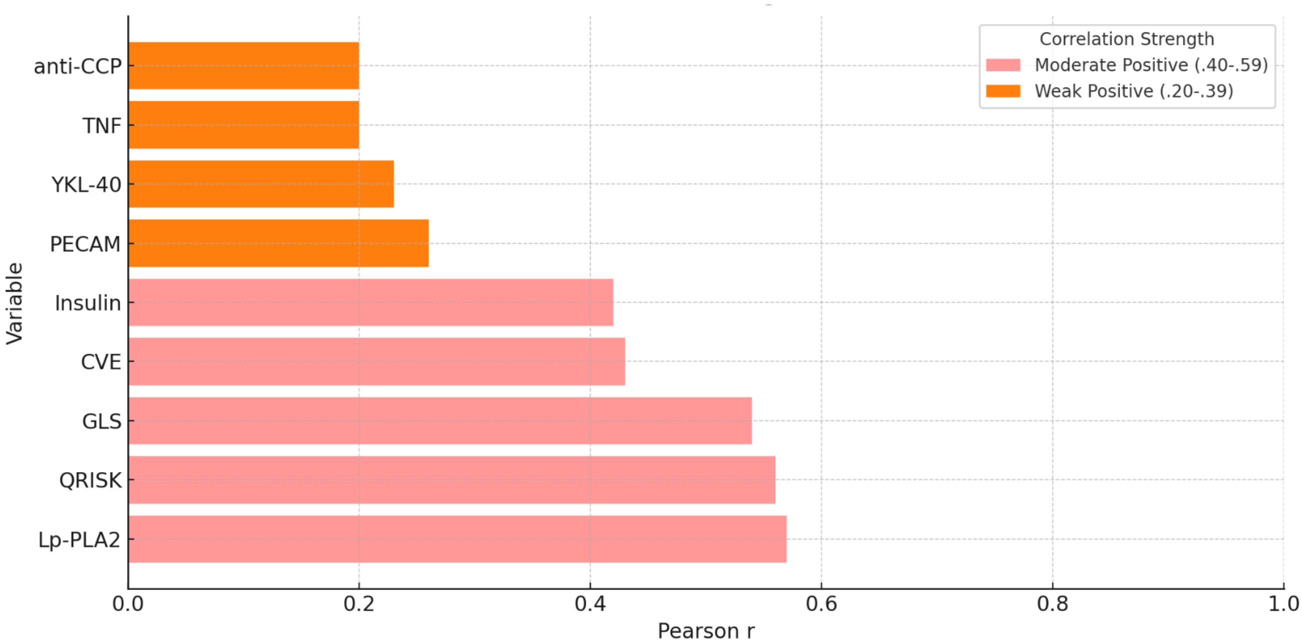
Описателната статистика показа, че групата с ПсА имаше средно ниво на HYAL от 55.69 ng/mL (SD = 8.72). Това беше забележимо по-високо в сравнение с контролната група, която показа средно ниво на SD от 40.45 (SD = 9.75). Групата с РА също показа относително високо средно ниво на HYAL, което беше (SD = 10.81) (Фигура 49). Нормалността на нивата на HYAL беше оценена за всяка група с теста на Шапиро-Уилк. Получените p-стойности бяха 0.955 за контролната група на здрави индивиди, 0.714 за PsA и 0.478 за RA, което указва, че данните за всяка група не се отклоняват значително от нормалното разпределение. Последващите тестове на Ман-Уитни разкриха значителни разлики в нивата на HYAL между определени групи. Забележимо значителна разлика беше наблюдавана между нивата на HYAL в групите ПсА и здрави контроли ($p < .001$), както и между здравите контроли и РА ($p < .001$). Обаче, между групите PsA и RA не беше наблюдавана значителна разлика в нивата на HYAL ($p = .818$).



Фигура 49. Бокс-плот изобразяващ разпределението на хиалуронидаза (HYAL) между групите.

HYAL показа различни степени на корелация с множество променливи от данните (Фигура 50).

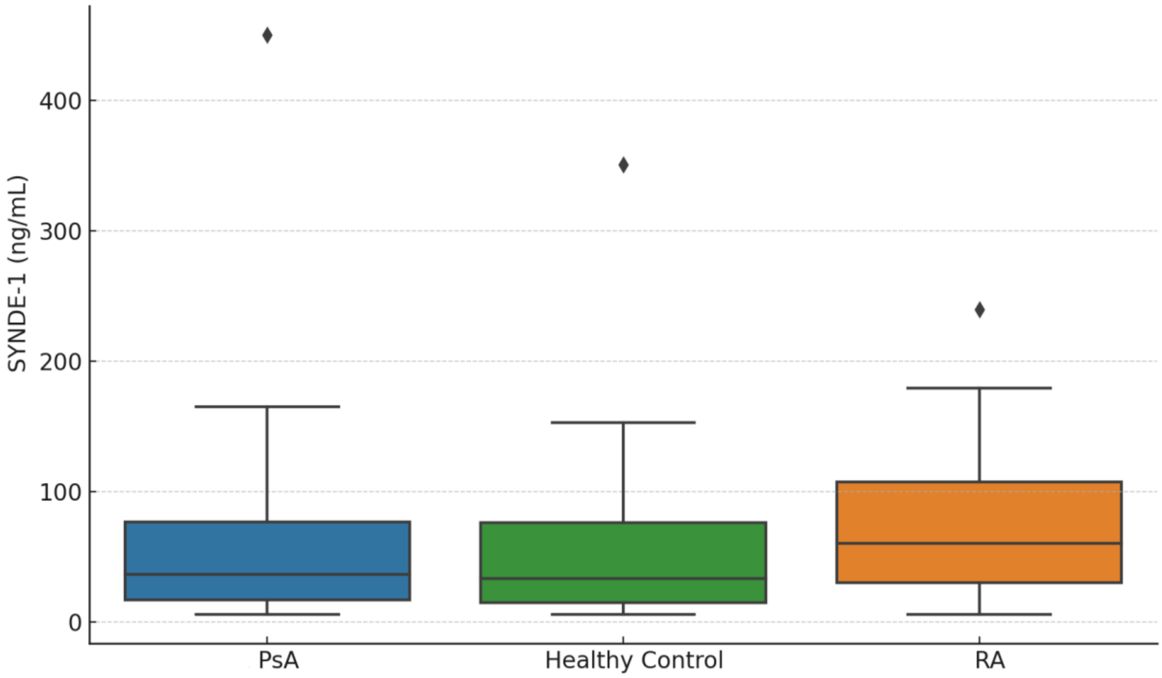
По-специално, Lp-PLA2 ($r = .57$, $p < .001$), QRISK ($r = .56$, $p < .001$), GLS ($r = .54$, $p < .001$), CVE ($r = .43$, $p < .001$) и Insulin ($r = .42$, $p < .001$) демонстрираха умерено до силно положителни корелации. Освен това, PECAM ($r = .26$, $p = .02$) и YKL-40 ($r = .23$, $p = .04$) показаха слаби положителни корелации. Това подразбира, че има лека тенденция нивата на "HYAL" да се увеличават с увеличаването на нивата на PECAM и YKL-40, въпреки че силата на тази връзка не е толкова изразена, както при предишно споменатите променливи. Интересно е, че TNF ($r = .2$, $p = .073$) и anti-CCP ($r = .2$, $p = .087$) показаха слаба отрицателна корелация, въпреки че това не беше статистически значимо при обичайното ниво $p > 0.05$.



Фигура 50. Корелационен анализ с хиалуронидаза (HYAL). **anti-CCP**: Antibodies to Citrullinated Peptide; **TNF**: Tumor Necrosis Factor Alpha; **YKL-40**: Chitinase-3-like protein 1; **PECAM**: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1; **GLS** global longitudinal strain; **Lp-PLA2**: Lipoprotein-associated Phospholipase A2

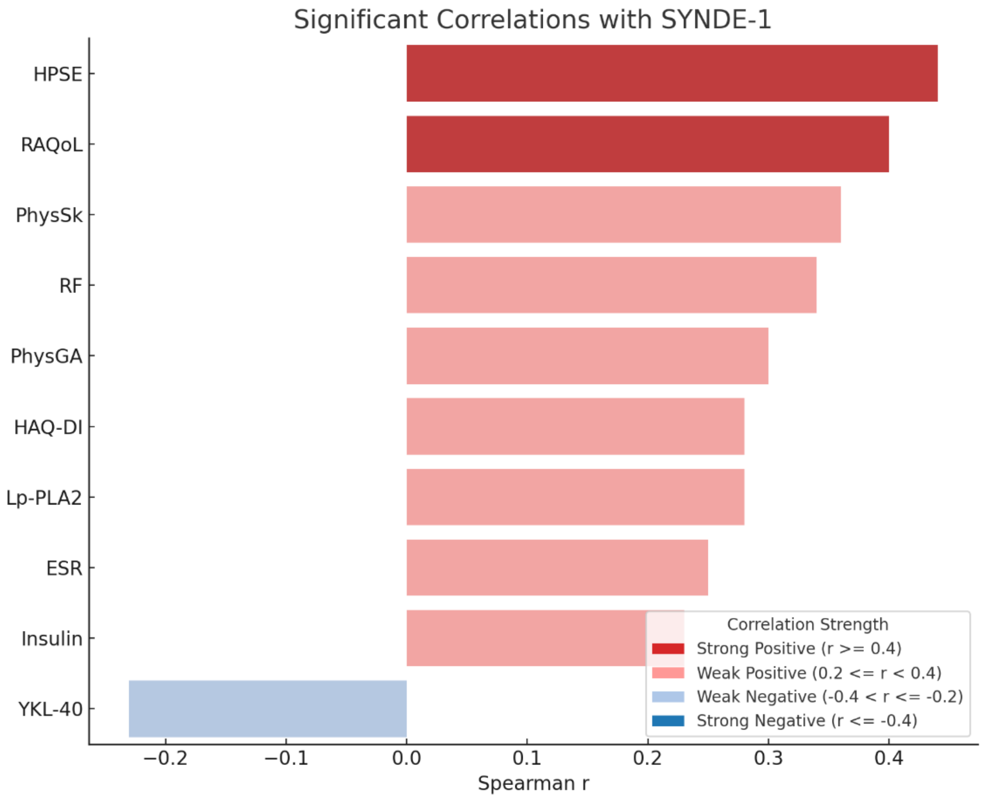
4.6.6. Syndecan-1

За биомаркера SYND-1, следните описателни статистики бяха наблюдавани за всяка група: В групата на ПсА, средното ниво на SYND-1 беше 64.57 ng/mL (SD = 84.21), като варират от минимум 6.02 до максимум 450.34. При Здравите контроли, средното ниво на SYND-1 беше 59.83 (SD = 80.41), с минимум 6.02 и максимум 350.89. При РА средното ниво на SYND-1 беше 72.25 (SD = 55.32), а стойностите варират от 6.02 до 240.01. За да оценим нормалността на разпределението на SYND-1 във всяка група, беше проведен тестът на Шапиро-Уилк. Резултатите показаха, че разпределението не е нормално за нито една от групите, с p-стойности по-малки от 0.05 за всички три групи: $p < 0.001$ за ПсА, $p < 0.001$ за Здрави контроли и $p = 0.017$ за РА (Фигура 51). С оглед на ненормалното разпределение, тестът на Ман-Уитни беше използван за оценка на разликите в нивата на SYND-1 между групите. Резултатите бяха както следва: Между РА и Здравите контроли не беше наблюдавана значима разлика ($p = 0.617$). Между ПсА и РА не беше забелязана значима разлика ($p = 0.190$). Между Здравите контроли и РА също не беше установена значима разлика ($p = 0.129$). Следователно, SYND-1 може да не служи като различаващ биомаркер между тези групи на базата на текущите данни.



Фигура 51. Бок-плот изобразяващ разпределението на SYND-1 в групите

Анализът на корелацията на Спирман разкри различни степени на асоциация между "SYND-1" и други променливи в набора от данни (Фигура 52). Най-силната корелация беше наблюдавана с "HPSE" ($r = .44$, $p < .001$), попадаща в категорията за умерена сила. Променливата "RAQoL" също показа умерена корелация с SYND-1 ($r = .40$, $p = .033$). Оценката на лекаря относно кожното засягане от псориазис "PhysSk" ($r = .36$, $p = .044$), "RF" ($r = .34$, $p = .002$) и "BSAPs" ($r = .34$, $p = .059$) показаха слаби до умерени корелации. Въпреки че силата на тези корелации не е толкова надеждна като на първите две, те са все пак забележителни, особено "RF", който е статистически значим при $p = .002$. "PhysSk" също даде значим резултат ($p = .044$), докато "BSAPs" беше гранично значим ($p = .059$). Променливи като "PhysGA" ($r = .30$, $p = .023$), "HAQ-DI" ($r = .28$, $p = .02$), "Lp-PLA2" ($r = .28$, $p = .012$) и "ESR" ($r = .25$, $p = .031$) следваха, показвайки слаби, но статистически значими корелации с "SYND-1". Употребата на НСПВС "nsaid" ($r = .23$, $p = .08$), "DPAS" ($r = -.23$, $p = .064$), "Insulin" ($r = .23$, $p = .041$) и "YKL-40" ($r = -.23$, $p = .049$), също показаха слаби корелации. Сред тях "Insulin" и "YKL-40" бяха статистически значими или гранично значими, докато "nsaid" и "DPAS" не бяха.

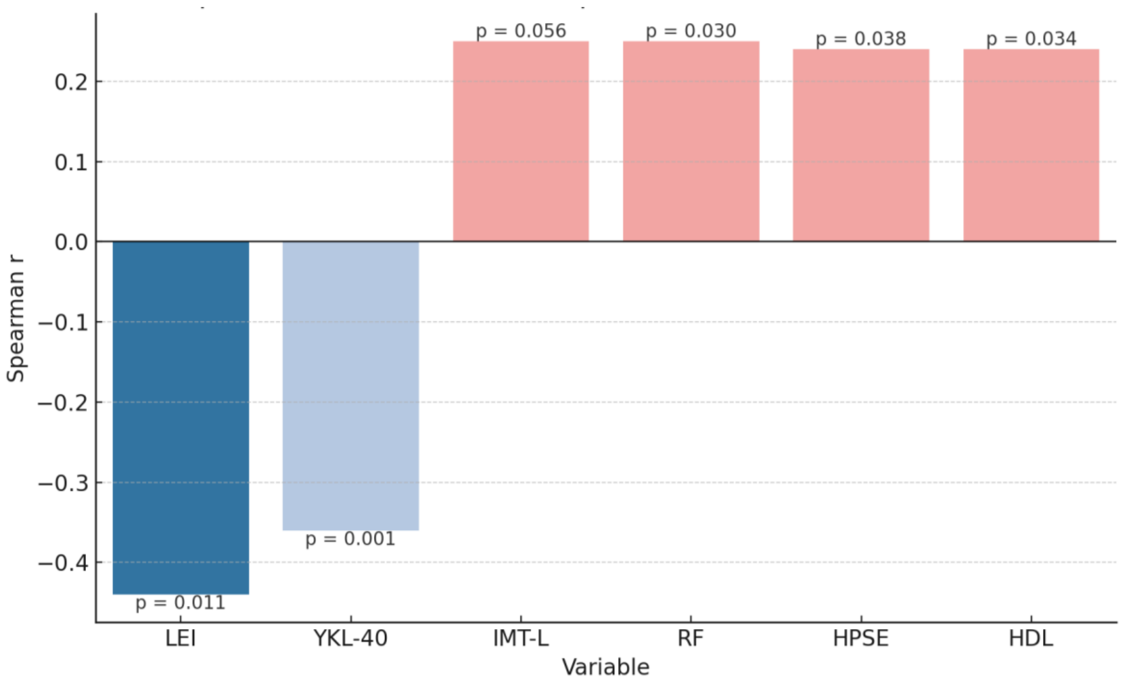


Фигура 52. Сигнификантни корелации със SYND-1

4.6.7. Lp-PLA2

В анализа на нивата на Lp-PLA2 сред трите групи бяха наблюдавани следните резултати. За пациентите с ПсА, средното ниво на Lp-PLA2 беше 207.70 ng/mL (SD = 890.60), с вариация от 32.53 до 5084.60. При здравите контроли средната стойност беше 413.46 (SD = 1575.97), с диапазон от 34.45 до 7106.21. За пациентите с РА, средното ниво на Lp-PLA2 беше 43.40 (SD = 15.19), с диапазон от 31.45 до 101.53. Тестът на Шапиро-Уилк показа, че нивата на Lp-PLA2 не са нормално разпределени в никоя от групите ($p < .001$ за всички групи). Затова за последващите анализи бяха използвани непараметрични тестове. Тестът на Ман-Уитни не показа статистически значими разлики между псориатичния артрит и здравите контроли ($p = .167$), между псориатичния артрит и ревматоидния артрит ($p = .463$) или между здравите контроли и ревматоидния артрит ($p = .056$). Резултати трябва да бъдат тълкувани с внимание поради широкия диапазон и високите стандартни отклонения, наблюдавани в нивата на Lp-PLA2, по-специално в ПсА и здрави контроли. Бъдещи проучвания с по-големи извадки са необходими за по-нататъшно разследване на тези наблюдения.

Анализът на корелацията по Спирман разкри следните взаимовръзки между Lp-PLA2 и други променливи (Фигура 53). Забележително е, че LEI показва умерена отрицателна корелация с Lp-PLA2 ($r = -.44$, $p = .011$), което показва, че при увеличение на резултата от LEI, нивата на Lp-PLA2 имат тенденция да намаляват. Този резултат може да наложи допълнително изследване, особено предвид статистическата значимост на корелацията ($p < .05$). Подобно на това, YKL-40 също показва слаба отрицателна корелация с Lp-PLA2 ($r = -.36$, $p = .001$). Тази отрицателна връзка е статистически значима и предполага, че по-високите нива на YKL-40 са свързани с по-ниски нива на Lp-PLA2. От друга страна, IMT стойност на лява каротида IMT-L ($r = .25$, $p = .056$), RF ($r = .25$, $p = .03$), HPSE ($r = .24$, $p = .038$) и HDL ($r = .24$, $p = .034$) всички показват слаби положителни корелации с Lp-PLA2. Сред тях, RF, HPSE и HDL имат статистически значими p-стойности ($p < .05$). Въпреки това, корелацията с IMT-L не е статистически значима ($p = .056$), което налага предпазливост при интерпретацията на тази конкретна връзка. Обобщавайки, коефициентите на корелация предимно попадат в диапазона, указващ слаба до умерена сила, което предполага, че докато Lp-PLA2 е свързан с тези променливи, той не е единственият фактор, който ги повлиява.



Фигура 53. Бар-плот изобразяващ сигнификантни корелации с Lp-PLA2

V. ОБСЪЖДАНЕ

В рамките на настоящото изследване, обширни статистически методи бяха приложени за да се осигури възможно най-точна и обективна оценка на събраните данни, с оглед изясняване на сърдечносъдовите рискове, асоциирани с псориатичния артрит (ПсА). Разбирането за ПсА като системно заболяване със значимо сърдечносъдово ангажиране е подчертано в резултатите от изследването, което подкрепя нуждата от интегриран подход в разбирането на връзките между възпалителния артрит, кожните прояви и сърдечносъдовите заболявания (ССЗ). Използвайки мултидисциплинарен подход, проучването инкорпорира различни индекси за активност на заболяването, метаболитни профили, новаторски серумни биомаркери и образни техники, включително ехокардиография и каротидна ултрасонография, с цел изграждане на обстойна картина на сърдечносъдовите последици при пациенти с ПсА. Сравнението на пациенти с ПсА, ревматоиден артрит (РА) и здрави контроли предоставя уникална възможност за оценка на различните профили на сърдечносъдов риск и потенциалната им диференциация въз основа на характеристиките на синовиалното и ентезопатичното възпаление.

5.1. Болестна активност

При изследването на нивата на С-реактивния протеин (CRP) групата с ПсА показа най-високо средно ниво на CRP от 9.47 (SD = 20.36), а при РА 8.18 (SD = 9.20). Контролната група беше с ниво на CRP от 2.07 (SD = 2.13). Повишените нива на CRP, наблюдавани в групите, не само показват повишен възпалителен отговор, съответстващ на патофизиологичните процеси при тези състояния, но също така предполагат, че CRP е важен биомаркер за сърдечносъдов риск. Това се потвърждава от литературните данни, които сочат, че повишените нива на CRP са с предиктивни за сърдечносъдови събития (32). Други големи кохортни проучвания установяват, че системното възпаление е по-силно изразено при РА в сравнение с ПсА и псориазис (ПсО), което е в противоположност спрямо нашите резултати (33,34). Установено, е че CRP е значително повишен шест месеца преди миокарден инфаркт (МИ) при пациенти с РА, като се установява силна връзка между по-високите нива на CRP и появата на МИ (35).

Установихме високи нива на докладвана болка и глобални оценки на активността на заболяването при РА и ПсА, което подчертава значителната тежест, която тези заболявания налагат на пациентите. Макар, че броят на болезнените стави да е сравним между двете заболявания, броят на подутите стави е малко по-изразен при РА. Анализът ни разгледа и активността на заболяването, показана чрез показателя DAS28, и установи, че докато корелацията между продължителността на артрита и активността на заболяването не е статистически значима, връзката между продължителността на псориазиса и DAS28 е умерена и значима. Това показва, че е възможно давността на псориазиса да оказва влияние върху активността на артрита. Това подчертава значението на ранните и проактивни терапевтични интервенции при лечението на ПсА. Също открихме, че удължената продължителност на артрита корелира със значително негативно въздействие върху качеството на живот, измерено чрез SF-36. Това е в съответствие с предишни изследвания в тази област. В проучване на Kamalaraj et al. е извършен систематичен преглед на депресията и тревожността при ПсА. Те установяват, че при е налице умерено разпространение на депресия и тревожност, което е сходно или малко по-високо от общото население и е сравнимо с това, наблюдавано при други ревматични заболявания. Това предполага, че негативното въздействие върху качеството на живот при ПсА може да бъде повлияно от наличието на съпътстващи психични състояния (36). Друго проучване изследва връзката между депресията, тревожността и ремисията при РА и ПсА. Те установяват, че депресията и тревожността могат да намалят вероятността за ремисия на ставите въз основа на съставните резултати при двете състояния. Това предполага, че наличието на депресия и тревожност може да допринесе за по-лошо качество на живот при лицата с ПсА (37). Post hoc анализ на две рандомизирани контролирани проучвания и установяват, че оптималното подобрение на свързаното със здравето качество на живот на пациентите зависи от успешното лечение както на ставните, така и на кожните симптоми (38).

5.1.1. Нива на IL-17 и TNF

Въпреки изявата на сходни клинични симптоми от страна на периферните стави и понякога трудното разграничаване помежду им, псориатичният и ревматоидният артрит са различни болестни единици, със свои уникални особености, включително и в патофизиологичен аспект. Ентезитът, като фокално възпаление на инсерциите на лигаментите, сухожилията или ставната капсула към костта, е първичното огнище и основна характеристика на спондилоартритите, към които принадлежи ПсА. По-късните промени, свързани с ентезита, включват периостит и остеит, формиране на нова кост (осифициращ ентезит) и ентезиални ерозии, възпаление на синовиалната мембрана и съседните меки тъкани (39). McGonagle и съавтори поддържат тезата, че синовитът при спондилоартритите е вторичен, в резултат на освобождаване на провъзпалителни медиатори от ентезите, за разлика от синовита при ревматоидния артрит, който е първичен (40). Appel и Braun също посочват, че синовитът при СпА е от второстепенно значение, особено в сравнение с други възпалителни ставни заболявания, като ревматоиден артрит (41). Твърдо е установено, че при РА синовията е първичната и основна локализация на възпалителния процес и оставен без лечение, синовитът води до необратими костно-хрущялни ерозии и деструкции и прогресиращи ставни деформации, сублуксации и анкилози (42).

Цитокините, продуцирани в отговор на имунната активация, играят ключова роля в имунопатогенезата на хроничните възпалителни артрити. Ексцесивните, понижените или абнормните цитокинови отговори значително допринасят за имуномедиираното възпаление. В тази връзка целта на нашето проучване беше да анализираме серумните нива на два ключови проинфламаторни цитокини, TNF-α и IL-17, при двете своеобразни по своята природа възпалителни артропатии.

Установихме сигнификантно повишени нива на TNF-α в циркулацията при РА, независимо от състоянието на болестна активност, в сравнение със здравите лица (2.7 кратно), а и спрямо болните с ПсА, като 1/3 от болните с РА имаха стойности на TNF-α, по-високи от 95-ия персентил на средните стойности на цитокините при здравите контроли. При псориатично болните, макар и несигнификантно, TNF-α беше 2.1 пъти по-висок в серума спрямо здравите контроли и не се различаваше съобразно клиничната активност на болестта. Нашите резултати са в унисон с други проучвания. Високи нива на TNF-α са открити както в серума, така и в синовиалната течност и мембрана на пациенти с ПсА (43,44) и РА (45), което внушава, че този цитокин играе важна роля в патогенезата на тези заболявания посредством провъзпалителния си ефект.

TNF-α е един от най-обширно изучаваните цитокини поради ключовата си роля при редица човешки заболявания. Установен е в повишени количества при редица автоимунни лезии и неговата дисрегулация характеризира много автоимунни заболявания. Известно е, че TNF-α присъства в по-високи серумни концентрации при болни с РА и ПсА. Важната роля на TNF при тези заболявания се потвърждава и от успешното им лечение с TNF антагонисти (46). В култури от синовиални клетки от пациенти с РА, където TNF-α има доказана доминираща роля, блокирането му с антитела значително редуцира продукцията на IL-1, IL-6, IL-8 и granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) (47). Следователно блокадата на TNF-α при заболяването може да има по-глобален ефект върху възпалението, отколкото блокадата на други цитокини, присъстващи във високи концентрации в синовиалната течност, като IL-1. Концепцията за централната роля на TNF-α при множество имуномедиирани заболявания е твърдо възприета. В автоимунитета той е автокринен стимулатор и силен паракринен индуктор на експресията на други провъзпалителни цитокини и хемокини – IL-1, IL-6, IL-8 и GMCSF, индуцира или усилва експресията на адхезионни молекули чрез свързване с tumor necrosis factor receptor (TNFR), който е представен върху почти всички ядрени клетки. Освен това спомага за ангиогенезата и играе основна роля в защитата на синовиалните фибробласти и потискането на регулаторните Т-клетки, както и в индукцията на болката (48–50). Въпреки че повечето проучвания са установили, че нивата на тези цитокини при ПсА са малко по-ниски от откритите в ставите на пациенти с РА, каквато е и нашата констатация относно серумните нива, общият модел на експресия на цитокина е подобен, има известно сходство в цитокиновия статус, което предполага, че той е общ медиатор на ставното възпаление и деструкция (43,51).

Относно IL-17 намерихме сигнификантно повишение на системните нива на цитокина спрямо здравите контроли както при ПсА (1.7-кратно), така и при РА (2.1-кратно), като при близо 1/4 от болните с РА наблюдавахме наклоняване към по-високите стойности, за сметка на само 1/8 от засегнатите от ПсА. При двете възпалителни артропатии не установихме разлика в серумните профили на IL-17, съобразно болестната активност.

Th17 са стимулатор на възпалителния патологичен процес при автоимунните заболявания. Много, ако не и повечето, автоимунни заболявания са свързани по някакъв начин с IL-17 или с Th17. Установено е, че IL-17 усилва прайминга на Т-клетките, стимулира различни клетъчни типове, включително фибробласти, ендотелни клетки, макрофаги и епителни клетки за продукция на провъзпалителни медиатори (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-8, индуцируема NO синтетаза, матриксни металопротеинази и хемокини) (52,53).

Съществуват сигурни доказателства за ролята на IL-17 в отключването на човешкия РА, въпреки че не във всички изследвания се споделя напълно това становище. Високи нива на IL-17 и неговия рецептор са открити в синовиалната течност и тъканните експланти при заболяването (54,55). В подкрепа на посоченото, съществуват известни доказателства за подобрение на симптомите и оценъчните показатели за терапевтичен отговор при РА от лечението с моноклонални anti-interleukin-17A антитела, но в някои от клиничните проучвания първичната крайна точка за ефикасност не е постигната, което обосновава необходимостта от по-нататъшни проучвания в тази насока (56). Следва да се има предвид, че са докладвани проучвания, внушаващи по-голяма значимост на Th1 клетките от Th17 клетките за възпалението при РА (57).

В проучване на Benham и съавтори концентрацията на IL-17, секретиран от стимулирани периферни кръвни мононуклеарни клетки в супернатантите на пациенти с ПсА и псориазис, е значително по-висока от тази на здравите контроли (58). Инхибиторите на IL-17 са доказали своята ефикасност по отношение на ключовите клинични домейни при псориатичния артрит (59). Нашите настоящи констатации за повишени циркулиращи нива на IL-17 са в съответствие с поранните публикации. Посочените данни потвърждават потенциалното функционално значение на този цитокин при заболяването и че IL-17 медиира ефекторните биологични действия, свързани с патологията на възпалителните увреди.

Въпреки че IL-17 сам по себе си притежава способността да индуцира провъзпалителни фактори, активността му значително се увеличава, когато се комбинира с други цитокини, особено с TNF-α. IL-17 синергизира с TNF-α за стимулиране на индукция на почти всички негови таргетни гени, а в много случаи се наблюдава и синергия с interferon-gamma (IFN-γ) и IL-1β (60). Така че пътищата на TNF-α и IL-17 остават кардинални и заемат важно място в йерархичната структура на цитокините при редица ревматични заболявания. Проведените от нас корелационни анализи, както и стратификационните субанализи не показаха асоциация на двата проинфламаторни цитокина с клиничните и лабораторните параметри на активност при двете заболявания. Това е в подкрепа на твърдението, че TNF-α и IL-17 не отразяват точно болестната активност при българската популация с ПсА и РА и не са полезни маркери за оценката ѝ. Важно е да се отбележи, че в нашето проучване цитокините и състоянието на болестната активност са оценени във фиксирана точка от времето. Проспективно проследяване на вариациите на серумните концентрации на цитокините в хода на заболяването би могло да разкрие по-ценни данни. От друга страна, пациентите са лекувани с различни фармакологични агенти по време на проучването, включително анти-TNF терапия, както и с инхибитори на IL-17 за тези с ПсА.

5.1.2. YKL-40

Систематичен обзор показва, че YKL-40 има значителен потенциал като биомаркер за РА, с обещаващи приложения както в диагностиката, така и в лечението. За пълното разбиране на клиничното значение и практическата употреба на YKL-40 са необходими допълнителни изследвания, особено по отношение на автоимунни заболявания като псориазис, системен лупус еритематозус (СЛЕ), болест на Бехчет, възпалителни заболявания на червата и други състояния, обусловени от имунни механизми (61,62).

Нашето изследване разкри интересни и противоречиви на литературата данни. Анализът на набора от данни разкри различни връзки между YKL-40 и други биомаркери и клинични параметри. Групата ни с ПсА имаше най-високи средни стойности спрямо РА и здрави контроли. RF и anti-CCP показаха отрицателна корелация с YKL-40, което означава, че с увеличаване на нивата на RF и anti-CCP, нивата на YKL-40 имат тенденция да намаляват значително. Освен това продължителността на псориазиса има умерена отрицателна корелация с YKL-40, което означава, че лицата с по-продължителен псориазис имат по-ниски нива на YKL-40. Положителна корелация с PECAM, HYAL и HPSE може да отразява връзката между YKL-40 и оборота на екстрацелуларния матрикс или клетъчната миграция. Също така открихме слаба корелация с DAS28.

5.1.3. Клетъчни съотношения

Има нарастващ интерес към изследването на използването на хематологични клетъчни съотношения като потенциални биомаркери за автоимунни заболявания като ПсА и РА. Значението на тези съотношения за диагностициране, наблюдение и разбиране на патофизиологията на тези състояния се подкрепя от различни проучвания.

Нашите резултати показват значителни разлики в съотношението между неутрофили: лимфоцити (NLR) и тромбоцити: лимфоцити (PLR) в различните групи. NLR беше значително по-висок при РА в сравнение с ПсА и здравите контроли, докато PLR се различаваше значително между ПсА и останалите групи. Тези различия биха могли да отразяват различните възпалителни профили, характерни за ПсА и РА. NLR показа умерени положителни корелации с ключови маркери като anti-CCP, CRP и СУЕ. Тези корелации засилват представата за NLR като отражение на възпалителното състояние. При РА. Red cell Distribution Width to Platelet Ratio (RPR) показа умерена положителна корелация с GLS, което подсказва за потенциална връзка между този хематологичен параметър и сърдечната функция. Освен това проучването разкри умерени положителни корелации на PMR с броя оточни стави (SJC66), което предполага неговата полезност при оценката на тежестта на ставното възпаление. Освен това съотношението на лимфоцити към моноцити (LMR) демонстрира силни отрицателни корелации с индекса на Лийдс за дактилит (LDI), BASDAI и продължителността на псориазиса.

PLR все повече се признава за важен маркер при възпалителни ревматични заболявания, отразяващ остри възпалителни и протромботични състояния. То е особено ценно, когато се разглежда заедно NLR, което дава представа за активността на заболяването, неутрофилното възпаление и потенциалните усложнения като инфекции и органни увреждания при състояния като системен лупус еритематозус. Високите стойности на PLR са показателни и при диагностицирането на системни васкулити като гигантоклетъчен артериит. Въпреки че проучванията показват, че PLR може да намалее в отговор на противовъзпалително лечение, предизвикателствата при прилагането му включват преаналитични проблеми, липса на стандартизация при лабораторните измервания и подбор на субектите. Въпреки тези ограничения PLR, особено когато се интерпретира с други хематологични показатели, е полезен инструмент за диагностициране и лечение на възпалителни ревматични заболявания и техните съпътстващи заболявания (63). При пациенти с РА е наблюдавано увеличение на NLR и PLR, което е е в съответствие с ролята им на маркери на системното възпаление. Предходни проучвания откриват положителна корелация на NLR с CRP, СУЕ и DAS28. Относно PLR се откриват корелация с CRP и DAS28, но липсва на корелация със СУЕ, което предполага различни основни възпалителни механизми или болестни процеси Тези резултати затвърждават утвърденото схващане, че PLR и NLR служат като критични биомаркери за оценка на системното възпаление, активността на заболяването и отговора към противовъзпалително лечение (64–66). Проучване, в което участват 2002 пациенти с РА, установява, че по-високото NLR е значителен предиктор за повишена дългосрочна смъртност, включително сърдечносъдова смъртност. Участниците с по-висок NLR ($\geq$3,28) са имали два пъти по-висок риск в сравнение с тези с по-нисък NLR (<3,28), дори след коригиране за различни фактори. Анализът на Каплан-Майер потвърждава по-ниската преживяемост в групата с по-висок NLR. Проучването заключава, че NLR може да бъде ефективен, евтин прогностичен маркер при РА (67). При пациенти само с кожен псориазис, които имат съпътстващи заболявания, проучване от Bakic et al установява по-ниски нива на тромбоцити и PLR. Както и по-високи нива на RPR и MPR в сравнение с пациенти без съпътстващи заболявания. Това предполага, че промените в тези хематологични параметри могат да бъдат свързани с наличието на съпътстващи заболявания при пациентите с Псо (68). Проучване на 963 пациенти с миокарден инфаркт без ST елевация (NSTEMI) показва, че MLR е свързано с тежестта на коронарните лезии. Също така превъзхожда NLR в отразяването на тежестта на тези лезии. Освен това MLR служи като независим прогностичен фактор както за вътреболничните, така и за дългосрочните големи неблагоприятни сърдечни събития (MACE) при пациенти с NSTEMI. Това предполага, че MLR, като лесно достъпен и рентабилен възпалителен биомаркер, може да бъде ценен инструмент за ранна стратификация на риска при пациенти с NSTEMI, подпомагайки идентифицирането на тези, които могат да се възползват от по-агресивно лечение и по-внимателно наблюдение (69).

Общите прозрения от тези проучвания подчертават потенциала на хематологичните клетъчни съотношения като достъпни, неинвазивни биомаркери при автоимунни заболявания. Те предлагат прозорец към системното възпалително състояние и активността на заболяването при ПсАи РА, което може да бъде от решаващо значение за ранната диагностика, наблюдението на прогресията на заболяването и адаптирането на стратегиите за лечение. Въпреки това, както при всяка новопоявяваща се област на научните изследвания, тези констатации трябва да се тълкуват с повишено внимание, като се има предвид присъщата им променливост и необходимостта от допълнително валидиране. Включването на тези биомаркери в рутинната клинична практика изисква по-обстойни проучвания, които не само да потвърдят тези асоциации, но и да установят стандартизирани прагове и протоколи за използването им. Потенциалът на тези прости съотношения на кръвната картина да окажат значително въздействие върху лечението на ПсАи РА е значителен, като обещава по-нюансиран и персонализиран подход към тези сложни автоимунни заболявания.

5.2. Сърдечносъдов риск

5.2.1. Липиден профил

Нашето изследване разкри статистически значима корелация между продължителността на артрита и нивата на серумните триглицериди (TG), както и глобалното надлъжно напрежение (GLS), измерено чрез спекъл-трекинг ехокардиография. Продължителността на псориазиса обаче не достига статистическа значимост в това отношение. Тези констатации съвпадат с тези, докладвани от Dattilo et al., които също разкриват значима корелация между продължителността на заболяването и GLS, което предполага взаимодействие между активността на заболяването ПсА и сърдечносъдовите рискови фактори (70). В проучване включващо 31 пациенти с ПсА са наблюдавани субклинични промени в деформацията на миокарда, в многоизмерни равнини включително и GLS при поддържане на нормална фракция на изтласкване на лява камера, въпреки липсата на клинично проявено ССЗ. Изследователите не съобщават за корелация между измерванията на деформацията и рискови фактори. Следователно използването на тази иновативна образна методика може да предложи допълнителни предимства за ранно откриване на сърдечносъдови усложнения и стратификация на риска сред лицата с ПсА (71).

Резултатите ни показват, че макар общия холестерол и LDL да са сравними между ПсА и РА, съществуват значителни разлики в нивата на HDL и съотношението Chol/HDL, което потенциално отразява разликите в сърдечносъдовия риск и системното възпаление. Също така пациентите с ПсА са значително по-често с наличен метаболитен синдром в сравнение с РА. Открихме корелация между нивата на LDL и всока болестна активност измерена чрез DAS28. Въпреки, че нямаше статистически значима разлика в средните нива на TG между РА и ПсА се наблюдава по-широк интерквартилен диапазон и отклоненения при пациентите с ПсА. Това предполага, че метаболитните и липидните профили при ПсА могат да се характеризират с по-голяма хетерогенност, което може да има значение за стратификацията на сърдечносъдовия риск и подчертава необходимостта от по-нататъшно проучване на основните механизми, допринасящи за тези вариации. Това съвпада с литературата където също се наблюдава повишена клъстеризация на абнормални липиди, метаболитен синдром и диабет при пациентите с ПсА в сравнение с РА (72). Друго проучване подчертава връзката между по-високата активност при ПсА и промените в липидния профил, като повишаване на нивата на общия холестерол, TG и намаляване на липопротеините с висока плътност (HDL). Това изследване подчертава подчертава потенциалната връзка между PsA, липидния метаболизъм и по-широките сърдечносъдови рискове, включително затлъстяването (73).

5.2.2. QRISK3

QRISK® е прогнозен алгоритъм за оценка на риска от развитие на ССЗ през следващите 10 години. Моделът QRISK® включва различни рискови фактори, за да осигури по-индивидуална оценка в сравнение с традиционните модели на риска. Тези фактори включват възраст, пол, етническа принадлежност, систолично кръвно налягане, нива на холестерола, тютюнопушене, диабет, BMI, фамилна анамнеза за ССЗ и употреба на определени лекарства, които могат да повлияят на риска от ССЗ, като антихипертензивни средства и статини. QRISK® е преминал през няколко итерации, като QRISK3 е последната версия към момента. QRISK3 включва допълнителни фактори като хронично бъбречно заболяване, мигрена, употреба на кортикостероиди, системен лупус еритематозус, употреба на атипични антипсихотици, тежки психични заболявания, еректилна дисфункция (11,74). В Обединеното кралство настоящите препоръки на Националния институт за здравеопазване и високи постижения в областта на грижите (NICE) препоръчват използването на QRISK вместо Framingham Risk Score (FRS).

Оценките на QRISK® се смятат за значими за вземането на клинични решения, стратегиите в областта на общественото здраве и индивидуалното планиране на здравето на пациентите, като допринасят за подходите на персонализираната медицина в превенцията на сърдечносъдовите заболявания. Въпреки, че не е валидиран специфично за ПсА той превъзхожда FRS и SCORE при оценката на пациенти със СЛЕ, РА и други заболявания (75–79). Възможно е индексът FRS както и Рисковата скала на Рейнолдс да подценяват риска от ССЗ при пациенти с РА. Докато за разлика от тях QRISK3 има тенденция да надценява риска от ССЗ, особено при лица, класифицирани като високорискови. Това разминаване в прогнозирането на риска подчертава необходимостта от усъвършенствани инструменти за оценка на риска, които могат по-точно да определят риска от ССЗ при пациенти с артрит (80).

Нашето проучване установи силна корелация между IMT и QRISK. Регресионният анализ показа, че DAS28 е значим независим предиктор на QRISK. Множественият регресионен анализ, включващ по-широк набор от променливи, обясни значителни 64,4% от дисперсията на QRISK, като DAS28 и метаболитният синдром се очертаха като значими фактори. ROC подчерта точността на DAS28, CRP и СУЕ при прогнозиране на риска. Освен това анализът даде представа за прогностичните възможности на PECAM.

Според проучване използващо QRISK2 пациентите с ПсА, които имат симетричен полиартрит, може да имат намален риск от развитие на ССЗ в сравнение с други подтипове. Освен това този конкретен подтип се свързва със значително по-ниска честота на съпътстващ захарен диабет. За разлика от тях, лицата с преобладаващ дистален интерфалангеален подтип на PsA са склонни да имат по-висок резултат по QRISK2. Това предполага, че пациентите с този подтип може да се нуждаят от по-внимателно наблюдение и менажиране на рисковите фактори за ССЗ, за да се намалят потенциалните сърдечносъдови усложнения (81). Чрез използването на SCORE и QRISK2 Degboe et al. установяват, че пациентите с ПсА имат по-висок риск спрямо здрави контроли (82).

5.2.3. Ултрасонография

Подкрепяйки прилагането на ултразвука като ценен инструмент в клинични условия проучване върху пациенти с ПсО открива умерена до силна положителна връзка между стойностите на FRS и измерванията на IMT (83). Високата средна стойност на IMT в областта на общата каротидна артерия е свързано с повишен риск от ССЗ (84,85).

Нашето изследване подчертава значимата роля, която различни клинични и лабораторни показатели играят в оценката на атеросклеротичния риск, измерен чрез IMT. Открихме, че фактори като продължителността на тютюнопушенето, нивата на серумната глюкоза, СУЕ, HPSE, AX, метаболитния синдром, серумната урея и BMI са свързани с увеличение на IMT. Тези резултати подкрепят идеята, че хроничните възпалителни процеси и метаболитните нарушения са тясно свързани с развитието на атеросклероза. Слабите корелации, открити между IMT и показателите като PASI, възрастта, GGT, LDL, пикочната киселина, HbA1C и Chol/HDL, както и MDS, могат да предполагат, че тези фактори имат по-малко директно влияние върху структурните промени в съдовете, или че тяхната роля може да е по-сложна и опосредствана от други механизми. Интересно е да се отбележи, че положителните корелации с GLS, особено за метаболитния синдром, Chol/HDL, QRISK, триглицеридите и VLDL, подсказват връзка между метаболитния профил на пациентите и сърдечната им функция. Наблюдаваната отрицателна, но не статистически значима корелация с HDL, предполага, че високите нива на HDL могат да имат защитен ефект, въпреки че не е достигната статистическа значимост в нашето изследване.

Откритията от множествената линейна регресия подчертават значението на метаболитния синдром, възрастта, лечението с глюкокортикоиди и серумната глюкоза като предиктори за IMT. Това подсказва, че комплексният подход в лечението и менажирането на пациенти с повишен кардиоваскуларен риск трябва да включва множество аспекти на здравето, включително метаболитния статус и възпалителния профил. И накрая, логистичният регресионен модел подчертава важността на лечението с DMARDS, HbA1C и MDS като значими фактори при предсказването на патологичен IMT. Използването на DMARDS и по-високите стойности на MDS, което предполага придържане към средиземноморска диета, са свързани с намален риск, докато повишените нива на HbA1C са свързани с увеличен риск. Тези резултати могат да доведат до разсъждения за потенциалните терапевтични интервенции, които могат да намалят кардиоваскуларния риск при пациентите, както и за значението на храненето и медикаментозното лечение в управлението на пациенти с повишен риск.

Съществуват множество проучвания в литературата, които свързват лечението на артрит с DMARDS с намаление IMT (86–88). Тъй като HbA1C и метаболитният синдром е свързан с повишен риск от ССЗ и повишен IMT, резултатите добавят още един слой на сложност (89–91). Откритията ни относно асоциациите с липидния профил съвпада с други проучвания в литературата (92,93).

Данните ни показват, че повишените нива на широчината на разпределение на червените кръвни клетки (RDW) и съотношението на RDW към броя на тромбоцитите (RPR) са положително свързани с повишеното разпространение на ССЗ. Интригуващо е, че връзката между нивата на RPR и разпространението на ССЗ е нелинейна, което предполага, че взаимодействието между тези хематологични параметри и риска от ССЗ е сложно. проучването подчертава, че повишените нива на RDW са особено свързани с по-висока честота на ССЗ при жените и пушачите, докато повишените нива на RPR са по-показателни за повишена честота на ССЗ при лица под 60-годишна възраст. Въпреки тези корелации, основните биологични механизми, които свързват RDW и RPR със сърдечносъдовото здраве, остават неясни, което сигнализира за необходимостта от допълнителни изследвания, за да се разберат причините за тези асоциации и потенциално да се разкрият нови цели за интервенция (94). RPR служи като независим прогностичен показател за смъртността по време на хоспитализацията при пациенти, страдащи от остър миокарден МИ, които са в критично състояние (95). RPR има потенциал да бъде независим предиктор за неблагоприятни резултати при карцином на гърдата и смъртност при панкреатит, което предполага неговата полезност като нов биомаркер за прогностична оценка (96,97). Нашите резултати показаха, че RPR демонстрира умерена положителна корелация с GLS. Анализът на общото население показва, че GLS служи като независим предиктор на ССЗ и смъртност. GLS подобрява прогностичните оценки отвъд това, което предлагат настоящите модели за стратификация на риска, като допринася с допълнителна прогностична информация както за съставните сърдечносъдови резултати, така и за сърдечната недостатъчност. Прогностичната сила на GLS за тези сърдечносъдови събития изглежда е по-силно изразена при мъжете, отколкото при жените, което предполага, че половите различия могат да повлияят на прогностичното значение на GLS. Това подчертава значението на включването на GLS в моделите за оценка на риска с цел подобряване на прогнозирането на сърдечносъдовите резултати (93).

5.2.4. Lp-PLA2

Липопротеин-асоциираната фосфолипаза А2 (Lp-PLA2) все повече се признава за важен биомаркер за прогнозиране на атеросклеротични заболявания. Тя се открива в атеросклеротичните плаки и новите данни предполагат нейната проатерогенна роля, вероятно опосредствана от нейните метаболитни странични продукти. Lp-PLA2, част от семейството на ензима фосфолипаза А2, е свързан с активността на макрофагите в атеросклеротичните съдове. Той е силно свързан с рисковете от коронарна болест на сърцето и инсулт, като потенциално предлага прогностична стойност за повторен инсулт. Връзката на възпалителни маркери като Lp-PLA2 с прогнозата за инсулт остава област на продължаващи изследвания (98). Активността на Lp-PLA2 има положителна корелация с тежестта на коронарната болест на сърцето. Това показва, че по-високите нива на активност на Lp-PLA2 могат да бъдат свързани с по-тежки форми атеросклероза (99).

Нашият анализът на нивата на Lp-PLA2 в различните групи не показа значителни разлики между пациентите с ПсА, здравите контроли и пациентите с РА. Широкият диапазон и високите стандартни отклонения, особено при ПсА и здравите контроли, предполагат предпазливост при интерпретирането на тези резултати и показват необходимостта от по-нататъшни изследвания с по-големи извадки. Корелационният анализ показа умерени отрицателни корелации на Lp-PLA2 с LEI и YKL-40, което показва намаляване на нивата на Lp-PLA2 с увеличаване на показателите на тези маркери. Слаби положителни корелации бяха установени с RF, HPSE и HDL, въпреки че корелацията с IMT-L не беше статистически значима. Тези констатации предполагат връзка между Lp-PLA2 и тези променливи, но също така предполагат, че Lp-PLA2 не е единственият влияещ фактор.

В проучване на Kiluk et al са изследвани серумните нива на Lp-PLA2 при пациенти с псориазис, като е проучена връзката му с тежестта на заболяването, метаболитните/възпалителните параметри и системните ефекти от лечението. То включва 33 пациенти с активен плакатен тип псориазис и 11 здрави контроли, като кръвните проби са взети преди и след 3 месеца лечение с ацитретин или метотрексат. Основната констатация е, че пациентите с тежък псориазис имат значително по-високи нива на Lp-PLA2 от контролите, както преди, така и след лечението. Системното лечение обаче не е оказало значително въздействие върху нивата на Lp-PLA2 въпреки клиничното подобрение. Това предполага, че Lp-PLA2 може да бъде полезен маркер за оценка на риска от кардиометаболитни съпътстващи заболявания при тежък псориазис, особено при пациенти със затлъстяване (100).

В проспективно проучване изследват нивата на липопротеин-асоциираната Lp-PLA2 и субклиничната атеросклероза при пациенти с ранен РА. Включени са пациенти от Северна Швеция, като е оценена връзката на Lp-PLA2 с IMT, FMD и други сърдечносъдови рискови фактори. Резултатите показват, че концентрацията на Lp-PLA2 е свързана както със субклиничната атеросклероза, така и с тежестта на заболяването, въпреки че не е установена значителна разлика в нивата на Lp-PLA2 между пациентите с РА и контролите (101).

5.3. Качество на живот, диета и физическа активност

По-ниското качество на живот, свързано със здравето (HRQoL), особено във физическите му аспекти, е идентифицирано като предиктор за по-висока степен на повторна хоспитализация и смъртност при пациенти със ССЗ. Предполага се, че физическото HRQoL, в съчетание с клиничните данни, може да бъде от съществено значение за идентифицирането на хора с повишен риск от развитие на ССЗ. Това подчертава значението на включването на оценките на HRQoL в рутинните клинични оценки с цел по-добро прогнозиране и управление на рисковете от ССЗ (102).

Връзката между ССЗ и депресията е сложна и двупосочна. Пациентите със ССЗ са склонни да имат по-високи нива на депресия в сравнение с общото население и обратно, тези с депресия са изложени на по-голям риск от развитие на ССЗ и имат по-високи нива на смъртност. Тежестта на депресията корелира с повишен риск от смъртност и сърдечносъдови инциденти при пациентите със ССЗ. Макар че депресията може да е маркер за по-тежки ССЗ, тя се счита и за значителен фактор за понижено качество на живот. Управлението на депресията при сърдечно болни пациенти е от решаващо значение, като включва стратегии като сърдечна рехабилитация, когнитивно-поведенческа терапия, антидепресанти и програми за подкрепа, независимо от причинно-следствената връзка между депресията и ССЗ (103).

Нашето изследване разкри няколко ключови връзки между качеството на живот, начина на хранене и физическата активност сред пациентите с ПсА и РА. Наблюдавахме положителна връзка между SF-36 и скора за средиземноморската диета (MDS), което показва, че по-голямото придържане към средиземноморската диета е свързано с подобряване на качеството на живот. Проучването ни установи умерена отрицателна корелация между DAS28 и скора за физическа активност на Дижон (DPAS), което показва, че по-високата активност на заболяването е свързана с по-ниски нива на ежедневна физическа активност. Въпреки, че DAS28 не корелира значително с други променливи, като индекса на телесната маса (BMI), площта на повърхността на тялото (BSA) или MDS. Съществува обаче забележителна отрицателна корелация между глобалната оценка на пациента (ptGA) и DPAS, което предполага, че по-високите резултати на DPAS са свързани с по-ниско възприемано от пациента въздействие на заболяването. Съществува положителна корелация между DPAS и SF-36, което предполага, че повишената физическа активност съответства на подобрено качество на живот. Установихме отрицателна корелация между резултатите от въпросника за качеството на живот при ревматоиден артрит (RAQoL) и MDS, както и между продължителността на пушене и DPAS, което показва, че по-дългата история на пушене е свързана с по-ниски нива на физическа активност. Наблюдавахме положителна корелация между MDA и DPAS, което означава, че по-високите нива на физическа активност са свързани с по-добър контрол на заболяването. При регресионен анализ DPAS се очертава като значим предиктор на MDA при пациенти с ПсА. Тези резултати заедно подчертават значението на интегрирането на съображенията за начина на живот и храненето в клиничното управление на ПсА и РА, като изтъкват потенциала на физическата активност и диетата за подобряване на резултатите при пациентите.

Проучването ни има ограничение при тълкуването на наблюдаваните корелации: предизвикателството да се определи причинно-следствената връзка. По-конкретно, не е ясно дали високата активност на заболяването води до намалена физическа активност или пациентите с присъщо по-ниско ниво на физическа активност имат по-агресивна форма на заболяването. Въпреки че данните предполагат връзка между активността на заболяването и нивата на физическа активност, те не предоставят убедителни доказателства, които да посочат дали намалената физическа активност е следствие от високата активност на заболяването или допринася за тежестта на заболяването. За да се установи причинно-следствената връзка, ще са необходими допълнителни проучвания, които евентуално да включват лонгитудинални данни, проследяващи промените във физическата активност с течение на времето и последващото им въздействие върху развитието на болестта, или интервенционни проучвания, при които се оценява въздействието на увеличаването на физическата активност върху активността на болестта. Без такива целенасочени изследвания точното естество на връзката между активността на заболяването и физическата активност остава спекулативно.

Индивидите, които се хранят здравословно и се занимават с редовна физическа активност, са с най-нисък риск от смърт по всички причини и по-специално от сърдечносъдови проблеми. Интересно е, че намаляването на сърдечносъдовата смъртност се наблюдава при лицата, които са физически активни, независимо от качеството на диетата им, но не и при тези, които спазват здравословен хранителен режим без физическа активност. При лицата без затлъстяване практикуването на едно от двете здравословни поведения - физическа активност или здравословно хранене - е свързано с намален риск от смъртност по всички причини. За намаляване на риска от смърт от сърдечносъдови заболявания обаче самото спазване на здравословен хранителен режим без съпътстваща физическа активност не е донесло значителна полза в сравнение с лицата с нездравословен хранителен режим и неактивен начин на живот (104).

В проучване върху пациенти с ПсА с диетичен въпросник и Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) скен установяват възможна е вредна връзка между мазнините - включващи телесната адипозност, приема на наситени мазнини и серумните нива на LDL- и тежестта на ставното и кожно ангажиране. Следователно лицата с активен PsA са склонни да проявяват по-висока честота на затлъстяване и прекомерни телесни и коремни мазнини. Освен това при тези пациенти често се наблюдават метаболитен синдром, инсулинова резистентност и субоптимална консумация на мазнини в храната. Тези наблюдения сочат негативна връзка между метаболитните процеси на липидите и глюкозата и активността на ставните и кожните заболявания при ПсА (105). Нови изследвания в литературата показват, че персонализираната противовъзпалителна диета и повишената физическа активност, в съответствие с препоръките на СЗО, са полезни за хората с ПсО. Въпреки потенциалните ползи за здравето, хората с ПсО са склонни да бъдат по-малко активни и по-рядко се занимават с редовни, интензивни физически упражнения. Напредъкът в областта на нутригеномиката е в основата на нови насоки за хранене, които биха могли значително да подобрят качеството на живот на хората с псориазис. Освен това е доказано, че редовните до интензивни физически упражнения носят ползи както за психическото, така и за физическото здраве, включително потенциално намаляване на тежестта на ПсО. Въпреки това пациентите с псориазис често не успяват да постигнат тези нива на физическа активност. Необходими са по-нататъшни изследвания, за да се потвърдят най-ефективните видове и време на изпълнение на упражненията за справяне и предотвратяване на псориазис. Тази информация е от решаващо значение за здравните специалисти, включително диетолозите и физиотерапевтите, за разработване на цялостни образователни програми, които включват диета и физически упражнения като нефармакологични интервенции за управление и превенция на псориазис (106).

Въпреки че пейзажът на лечението на ПсА се промени с появата на нови биологични лекарства и малки молекули, които позволяват на много пациенти да достигнат ремисия или да поддържат ниска активност на заболяването, остават неудовлетворени нуждите на пациентите с продължаващо активно заболяване, функционални нарушения, влошено качество на живот или допълнителни съпътстващи заболявания. Ползите от цялостен нефармакологичен холистичен подход чрез корекции в начина на живот при хора с ПсА е необходим. Тези интервенции обещават да подобрят качеството на живот, като допълват традиционното фармакологично лечение и засягат аспекти на заболяването, които само с медикаменти не могат да бъдат напълно преодолени (107).

5.4. Маркери за деградация на ендотелен гликокаликс

Хепараназата (HPSE) е ензим, който разцепва хепаран сулфат в извънклетъчния матрикс, като играе роля в неговото разграждане и ремоделиране. Той често е свръхекспресиран във възпалителни състояния и тумори, като подпомага инвазивността и ангиогенезата. HPSE влияе и върху различни клетъчни сигнални пътища, допринасяйки за проангиогенната си активност. Ензимът се синтезира като неактивен прекурсор, който става активен след протеолитично разцепване. Проучванията показват, че някои модифицирани хепарини могат ефективно да инхибират хепараназата, намалявайки туморните метастази, ангиогенезата и възпалението в експериментални модели. Това превръща хепараназата в потенциална мишена за противоракови и противовъзпалителни лекарства (108).

Анализът ни на HPSE показа значителна вариабилност в нивата в различните групи. Открихме положителни корелации на HPSE с фактори като РФ, anti-CCP, SYND-1, СУЕ, продължителност на тютюнопушене и отрицателна корелация с YKL-40. Има патофизиологичен резон при увеличена активност на HPSE да се повишава серумната концентрация на SYND-1. Скорошни проучвания установиха нова роля на хепараназата в насърчаването на туморните метастази и ангиогенезата чрез индуциране на отделянето на SYND-1. Този процес улеснява свързването на VEGFR2 и VLA-4 на повърхността на клетките, като засилва метастатичните и ангиогенните способности. Освен това хепараназата влияе върху генната експресия, като въздейства върху фактори като HGF, MMP-9 и VEGF. Продължаващото разработване на специфични инхибитори на хепараназата, включително моноклонални антитела и инхибитори с малки молекули, остава предизвикателство за ефективно лечение на рака и възпалителните заболявания (109).

Проучване на ролята на HPSE в синовиална течност и тъкан от пациенти с РА, остеоартрит и асимптоматични донори установява значително по-висока HPSE активност при пациенти с РА в сравнение с пациенти с ОА и донори. Освен това изследването установява връзка между активността на HPSE и експресията на гени, свързани с ангиогенезата, в синовията на РА. Тези констатации предполагат, че HPSE е потенциален прогностичен фактор при прогресията на РА и цел за лечение (110). В колаген-индуцираният артрит при трансгенни мишки със свръхекспресия на човешка

HPSE мишките проявяват по-ранни и по-тежки симптоми. При мишките е наблюдавано повишено съотношение на имунните клетки, включително макрофаги и Т-клетки, което показва засилен имунен отговор. Това предполага, че повишената експресия на HPSE може да засили както вродените, така и адаптивните имунни реакции при този модел на артрит (111).

В нашето изследване нивата на хиалуронидаза (HYAL) при ПсА бяха значително по-високи стойности от контролите, но не се установи съществена разлика между групите на ПсА и РА. Корелационният анализ показа умерени до силни положителни корелации на HYAL с променливи като Lp-PLA2 и QRISK. Освен това бяха забелязани слаби положителни корелации с PECAM и YKL-40, както и слаба отрицателна корелация с TNF и anti-CCP, въпреки че не бяха статистически значими. Литературните данни относно серумните нива на HYAL при възпалителни ставни заболявания са оскъдни. Проучване имащо за цел да оцени активността на серумната хиалуронидаза при пациенти със спондилоартропатии, по-специално псориатичен артрит, за да подпомогне диференциалната диагноза. Резултатите показаха значително по-висока серумна хиалуронидазна активност при пациентите със спондилоартропатия, отколкото при контролите, особено при псориатичния артрит. Методът има висока диагностична чувствителност (92%) и специфичност (86%) за разграничаване на псориатичния артрит от други спондилоартропатии (112).

В нашето изследване на синдекан-1 (SYND-1) като биомаркер описателната статистика не разкри значителни разлики в нивата му в групите с ПсА, РА и здрави контролни групи. Тестовете на Шапиро-Уилк показаха ненормално разпределение във всички групи. Корелационният анализ на Спирман показа умерени корелации на SYND-1 с HPSE и RAQoL и по-слаби корелации с други променливи като RF и PhysSk. Тези констатации предполагат, че SYND-1 може да не служи като отделен биомаркер за разграничаване на тези групи въз основа на настоящите данни. В литературата липсват проучвания изследващи серумните концентрации на SYND-1 при пациенти с ПсА.

В проучване, проведено сред 39 пациенти с РА, са изследвани ефектите на DMARDs върху SYND-1 и MMP-9. От тях 19 са започвали монотерапия с MTX, а 20, комбинация от TNFi и MTX. Проучването установява значително намаляване на серумния SYND-1, след шест седмично лечение, независимо от промяната в системното възпаление, което предполага ролята на DMARDs за запазване на ендотелния гликокаликс, което може да допринесе за кардиопротективните им ефекти (113). При модифицирани нулеви мишки за SYND-1 се наблюдават по-тежки симптоми на РА, включително значителна атрофия и загуба на ставен хрущял, повишена инфилтрация на макрофаги, промени в трабекуларната мрежа и ерозии на костта. Тези открития подчертават критичната роля на Sdc-1 в патофизиологията на РА и потенциалните протективни ефекти на интактния SYND-1 върху EG (114).

5.5. Адхезионни молекули

5.5.1. VCAM-1

Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM1) е протеин, който се експресира на повърхността на ендотелните клетки. Основната му функция е да посредничи за адхезията и миграцията на левкоцитите. Играе ключова роля в имунния отговор и възпалението, особено в контекста на ССЗ и имунни заболявания, при които ендотелната дисфункция е фактор. Когато се инициира възпалителен отговор, се освобождават цитокини като TNF-α и интерлевкини, които могат да стимулират експресията на VCAM1 върху ендотелните клетки. В ранните етапи на атеросклерозата експресията на VCAM1 се увеличава на местата на потенциално образуване на плаки. Това позволява на левкоцитите да се придържат към ендотела и да се преместват в интимния слой на кръвоносния съд, допринасяйки за развитието на атеросклеротични плаки.Повишените нива на разтворимия VCAM1 в кръвта често са показателни за системно възпаление и са свързани с различни заболявания, включително сърдечносъдови, автоимунни и ракови (115,116).

В контекста на нашето обсъждане силните положителни корелации между VCAM1 и променливи като възраст, артериална хипертония, тютюнопушене и IMT подчертават потенциала на VCAM1 като биомаркер за съдово възпаление и ендотелна дисфункция. Особено силната корелация с възрастта може да отразява кумулативния ефект на съдовия стрес с течение на времето (117). По подобен начин положителната корелация с артериалната хипертония е в съответствие с разбирането, че високото кръвно налягане е хроничен стресов фактор за съдовия ендотел, който потенциално води до повишена експресия на адхезионни молекули като VCAM1 (118).

Връзката на тютюнопушенето, както по отношение на продължителността, така и по отношение на активния статус, с повишените нива на VCAM1 подчертава вредните ефекти на тютюна върху съдовото здраве, вероятно чрез оксидативен стрес и възпаление. Данни от литературата потвърждават увеличената експресия на VCAM1 от пушене по време и дозо зависим начин посредством влияние върху експресията на цитокини в ендотелните клетки, увеличаване на адхезията миграцията на моноцитите (119–121).

Връзката между VCAM1 с IMT и QRISK засилва връзката между структурните промени в артериалната стена, молекулярните маркери за ендотелна активация и сърдечносъдовия риск. Проучване от Edwards et al при пациенти със системен лупус установяват повишена експресия на VCAM и pulse wave velocity (PWV) при високо рискови пациенти според QRISK3 (79).

Освен това положителните корелации на VCAM1 с ESR, CRP и феритин предполагат, че системното възпаление, независимо от етиологията му, може да има значително въздействие върху съдовото здраве. Умерените корелации с метаболитните фактори, като NEUT#, UA, MetS, обиколката на талията, VLDL и BMI, подкрепят схващането, че метаболитните аномалии допринасят за възпалителната среда, която може да се прояви в съдовата система.

Тези констатации показват, че VCAM1 може да служи не само като маркер за сърдечносъдов риск, но и да отразява по-широки системни възпалителни и метаболитни нарушения. Тази информация е ценна за клиницистите, които обмислят цялостен подход към грижите за пациентите, при който справянето с основните метаболитни и възпалителни състояния може да бъде също толкова важно, колкото и управлението на явните сърдечносъдови рискови фактори. Многостранните асоциации на VCAM1 с редица клинични променливи осигуряват богата област за по-нататъшно проучване, за да се разбере сложността на ССЗ и взаимодействието им с други системни състояния. Тези резултати показват, че VCAM1 има различни степени на връзка с различни физиологични и биохимични параметри. Тези корелации могат да предложат ценни насоки за потенциалната роля на VCAM1 като биомаркер при ПсА.

5.5.2. PECAM-1

Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM), или известен като CD31, е клетъчна адхезионна молекула, открита на повърхността на ендотелните клетки, които покриват кръвоносните съдове, и присъства също така върху тромбоцитите, моноцитите, неутрофилите и някои Т-клетки. Като част от суперсемейството на имуноглобулините, PECAM-1 е неразделна част от различни биологични функции, включително ангиогенеза, трансендотелна миграция и поддържането на целостта на ендотелната бариера. Той играе роля и в клетъчните сигнални пътища, които управляват имунните реакции на съдовете, както и в модулирането на функциите на тромбоцитите, като например активиране и агрегиране. Като се има предвид ролята му в тези критични процеси, PECAM-1 е не само ценен биомаркер за редица заболявания, особено за тези, свързани със сърдечносъдовото здраве и системното възпаление, но се счита и за потенциална цел за терапевтични интервенции (122).

Установяването на значителни разлики в нивата на PECAM при пациенти с ПсА в сравнение със здрави контроли и РА поставя PECAM като потенциален биомаркер, специфичен за ПсА. Липсата на разлики между пациентите с РА и здравите контроли допълнително изолира връзката на този маркер с ПсА. Установените корелации между нивата на PECAM и различни клинични показатели обогатяват неговата роля. Умерената положителна корелация с YKL-40, маркер, свързан с възпалението и тъканно ремоделиране, предполага връзка между нивата на PECAM и възпалителната активност при ПсА. Отрицателна корелация между MDA и PECAM предполага, че с постигането на по-ниска активност на заболяването нивата на PECAM намаляват, което показва потенциалното му използване като маркер за активността на заболяването. Проучване от Markам et al открива значителна редукция на серумните нива на PECAM, PASI, ASDAS и скора за възпалителен инфилтрат чрез имунохистохимия на ПсО при лечение с инфликсимаб, което предполага деактивация на ендотелиума (123).

Положителните корелации, които открихме с BSAPs и PASI подчертават връзката между PECAM и тежестта на псориазиса. Значимите, но по-слаби корелации с IL17, както и HYAL, предполагат, че PECAM може да отразява по-широк спектър от патофизиологични промени при ПсА. PECAM като предиктор за достигане на MDA при ПсА, подчертава потенциалната му полезност в клиничната практика. Идентифицираната гранична точка за PECAM може да бъде от съществено значение при вземането на клинични решения, като посочва праг, който може да разграничи активните от контролираните състояния на болестта.

В контекста на патогенезата на псориазиса, характеризираща се с повишена дермална съдова активност в едно скорошно проучване изследователи проучват серумните нива на PECAM сред лица с различни форми на псориазис и здрави контроли. Те откриват, че нивата на PECAM са значително по-ниски при пациентите с ПсО в сравнение с ПсА. След системна терапия нивата на PECAM при пациенти с ПсА спада до нивата на здрави контроли, което показва потенциала на молекулата като биомаркер за активността на заболяването и терапевтичната ефикасност. Проучването подчертава значението на PECAM-1 за патофизиологичното развитие на псориазиса и неговия системен възпалителен профил (124).

Разработен е иновативен начин за доставяне на лекарства с помощта на специално разработени наночастици. Към тези частици са прикрепени антитела, които са насочени специално към PECAM, който се експресира върху клетките във възпалени тъкани. Методът има за цел прецизно доставяне на инхибитори на сигналния път на NF-кB до местата, където те са най-необходими. Този подход потенциално би могъл да помогне за лечението на тежки възпаления, като например при сериозните случаи на COVID-19 и ревматични заболявания (125).

5.6. Перспектива за бъдеща работа

Бъдещата работа в тази област може да се съсредоточи върху:

1. Допълнителни подробни изследвания: по-нататъшно проучване на молекулярните и клетъчните механизми, свързващи ПСа и ССЗ, с особено внимание върху ролята на специфични цитокини, гликокаликс и имунни клетки.
2. Клинични изпитвания: Провеждане на обширни клинични изпитвания за оценка на ефективността на целевите терапии за намаляване на сърдечносъдовите рискове при пациенти с ПсА.
3. Лонгитудинални проучвания: Провеждане на дългосрочни наблюдателни проучвания за по-добро разбиране на прогресията на ССЗ при пациенти с ПсА и на въздействието на различните стратегии за лечение.
4. Интердисциплинарни подходи: Разработване на съвместни подходи между ревматолози, кардиолози и други здравни специалисти за оптимизиране на грижите за пациентите.
5. Обучение на пациентите и интервенции, свързани с начина на живот: Проучване на ролята на обучението на пациентите, промените в начина на живот и превантивните стратегии за управление както на ПсА, така и на свързаните с него сърдечносъдови рискове.

Тези перспективи имат за цел да подобрят разбирането и менажирането на сложното взаимодействие между ПсА и ССЗ.

VI. ИЗВОДИ

1. Хроничното системно възпаление се асоциира с повишено сърдечносъдово ангажиране измеримо чрез серумни биомаркери, клинични индекси и ултрасонография.
2. Артериалната хипертония и метаболитния синдром са най-честите коморбидности свързани с ПсА, като се презентират с по-висока честота в сравнение с РА.
3. Сърдечносъдовият риск, измерен чрез QRISK, е значително увеличен при пациенти с псориатичен артрит в сравнение със здрави контроли и сходен с този на страдащи от РА, въпреки че пациентите с ПсА проявяват по-голяма хетерогенност в нивата на риск.
4. DAS28-CRP е значим предиктор на ССЗ, доказващо, че високата активност на заболяването може да увеличи риска от сърдечносъдови събития.
5. По-високи серумни концентрации на HYAL и PECAM при пациенти с ПсА в сравнение с РА и контроли се асоциира с повишен сърдечносъдов риск, болестна активност и площ на кожен псориазис.
6. Пациентите с ПсА и РА имат сравними нива на качество на живот, нарушена функция, диета и физическа активност.
7. Пациентите с ПсА и РА имат сравними стойности на IMT и сходен процент патологичност.
8. Стойностите на IMT са корелирани с QRISK, тютюнопушене, диетичния скор, CRP, HPSE, метаболитен синдром.
9. Серумните нива на глюкоза, пикочна киселина и GLS имат предиктивна стойност за патологична IMT.
10. Влошен GLS се асоциира с високи нива Tg, Chol/HDL, метаболитен синдром, RPR и относителния СС риск изчислен чрез QRISK.
11. Ролята на проинфламаторната среда и цитокинов профил разкриват потенциални нови стратегии и таргети за лечение.

VII. ПРИНОСИ

Научно - теоретични

1. Изследван е голям панел от биомаркери, за да се определи ролята на хроничното възпаление, адхезионните молекули и деградацията на ендотелния гликокаликс за развитието на сърдченосъдови усложнения. Анализирането на съвкупност от различни биомаркери предлага значително по-голяма информативна стойност за оценка на комплексната взаимовръзка.
2. Изследвани са различията в серумните нива на биомаркерите и ултрасонографските данни при болни с ПсА сравенени с РА и контролна група.
3. Идентифицирани са потенциални предиктори, повлияващи вероятността за развитие на сърдечносъдови усложнения при пациентите с възпалително ставни заболявания.

Методични

За първи път в ревматологичната практика у нас е осъществена комплексна оценка на сърдечносъдовото ангажиране при пациенти с ПсА и е сравнено с РА и здрава контрола, посредством серумни маркери и ултрасонографски тестове.

Научно - приложни

1. Оценена е ролята на социодемографските, анамнестичните и клиничните характеристики на пациенти с ПсА и РА в реалната клинична практика, предлагайки нова перспектива за връзката между хроничните възпалителни ставни заболявания и сърдечносъдовото здраве.
2. Определена е ползата от изследването на биомаркери за сърдечносъдово ангажиране в серума при пациенти с ПсА и РА в контекста на клиничната практика.
3. Определена е специфичността, сензитивността, положителната и отрицателната предиктивна стойност на ключови биомаркери като диагностичен тест за откриването на сърдечносъдов риск.
4. Проучването допринася нови данни за субклиничните сърдечносъдови промени при пациенти с ПсА и РА чрез ултразвукови изследвания на IMT и GLS

5. Оценени са промените във функцията на миокарда, оценени чрез GLS, като е установена връзка между активността и потенциалните субклинични сърдечносъдови промени.
6. Оценени са клетъчни съотношения като потенциални маркери за системно възпаление и съответно за сърдечносъдов като евтин и лесно достъпен метод за допълнителна информативност.
7. Установена е промяната в системните нива на биомаркерите при повишена болестна активност.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдена е важната роля на хроничното възпаление и метаболитни нарушения при ПсА за развитието на сърдченосъдово заболяване като се акцентира ползата от контролиране на болестната активност и използването на потенциални прогностични маркери.
2. Потвърдена е ролята на физическата активност, качеството на живот и диета при риска от сърдечносъдово заболяване.

VIII. НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ СВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации:

- Angelov AK**,** Markov M, Ivanova, M, Georgiev T. The genesis of cardiovascular risk in inflammatory arthritis: insights into glycocalyx shedding, endothelial dysfunction, and atherosclerosis initiation. Clinical rheumatology. 2023. 42(10), 2541–2555. DOI: 10.1007/s10067-023-06738-x IF 3.65
- Angelov AK, Vasilev G, Yordanova A, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D, Ivanova M. Elevated serum levels of TNF-α and IL-17 in psoriatic and rheumatoid arthritis. Revmatologiia (Bulgaria). 2023. 1:23-36. DOI: 10.35465/31.1.2023.pp23-36
- Angelov AK, Kopchev A, Georgiev T and Ivanova M. Cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis: correlation or causation? Revmatologiia (Bulgaria). 2019. 1:30-43. DOI: 10.35465/27.1.2019.pp30-43

Участия в конференции:

- Angelov AK, Gospodinova MV, Yordanova A, Vasilev G, Velikov T, Ivanova M. Biomarkers for cardiovascular damage and glycocalyx shedding in psoriatic and rheumatoid arthritis. National Rheumatology Conference. Pravets. 29.09-01.10.2023. pp 18.
- Angelov AK, Velikov T, Kopchev A, Vassilev G, Ivanova M. Risk factors for cardiovascular involvement in inflammatory joint diseases. The role of intima-media thickness and speckle-tracking echocardiography. National Rheumatology Conference. St Vlas. 16-19.09. 2021. pp 12.
- Angelov AK, Velikov T, Vasilev G, Ivanova M. Cardiovascular risk and endothelial dysfunction induced by systemic inflammation in psoriatic arthritis. National Rheumatology Conference. Pravets. 15-18.10.2020. pp 36.

Научни проекти:

- „Млад изследовател -2020 г.“ Д-83/24.06.2020г., вх. № 8429/21.11.2019 към МУ-София

  - Отлична оценка за извършената научноизследователска дейност

  - Висока оценка за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд

  - Висока оценка за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта
- Национална научна програма „Млади учени и постдокторанти“ - 2021 г. Модул “млади учени”. № 111/26.02.2021 г.

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Duarte-García A, Leung YY, Coates LC, Beaton D, Christensen R, Craig ET, et al. Endorsement of the 66/68 Joint Count for the Measurement of Musculoskeletal Disease Activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. J Rheumatol. 2019 Aug;46(8):996–1005.

2. Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: A Literature Review. Rheumatol Ther. 2019 Mar;6(1):23–32.

3. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). Arthritis Care Res . 2011 Nov;63 Suppl 11:S64–85.

4. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):784–8.

5. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):18–24.

6. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):47–53.

7. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):48–53.

8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994 Dec;21(12):2286–91.

9. Ye W, Hackett S, Vandevelde C, Twigg S, Helliwell PS, Coates LC. Comparing the Visual Analog Scale and the Numerical Rating Scale in Patient-reported Outcomes in Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2021 Jun;48(6):836–40.

10. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469–80.

11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ. 2017 May 23;357:j2099.

12. Holland R, Tillett W, Korendowych E, Cavill C, Waldron N, Brooke M, et al. Validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) Questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2018 Mar;77(3):343–7.

13. Pencheva DT, Heaney A, McKenna SP, Monov SV. Adaptation and validation of the

Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire for use in Bulgaria. Rheumatol Int. 2020 Dec;40(12):2077–83.

14. McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2004 Feb;63(2):162–9.

15. Doward LC, McKenna SP, Meads DM, Twiss J, Revicki D, Wong RL, et al. Translation and validation of non-English versions of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. Health Qual Life Outcomes. 2007 Feb 2;5:7.

16. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. Arthritis Rheum. 2004 Oct;50(10):3296–305.

17. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992 Jul 18;305(6846):160–4.

18. Zaragoza-Martí A, Cabañero-Martínez MJ, Hurtado-Sánchez JA, Laguna-Pérez A, Ferrer-Cascales R. Evaluation of Mediterranean diet adherence scores: a systematic review. BMJ Open. 2018 Feb 24;8(2):e019033.

19. Bekar C, Goktas Z. Validation of the 14-item mediterranean diet adherence screener. Clin Nutr ESPEN. 2023 Feb;53:238–43.

20. Gremeaux V, Lemoine Y, Fargeot A, D'Athis P, Beer JC, Laurent Y, et al. The Dijon Physical Activity Score: reproducibility and correlations with physical fitness in patients with coronary artery disease. Ann Readapt Med Phys. 2008 Jun;51(5):366–78.

21. Cleghorn CL, Harrison RA, Ransley JK, Wilkinson S, Thomas J, Cade JE. Can a dietary quality score derived from a short-form FFQ assess dietary quality in UK adult population surveys? Public Health Nutr. 2016 Nov;19(16):2915–23.

22. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart. 2014 Nov;100(21):1673–80.

23. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. Am J Cardiol. 2002 Feb 21;89(4A):32B – 38B; discussion 38B – 39B.

24. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7):474–88.

25. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. Platelets. 2015;26(7):680–1.

26. Lijuan W, Yuting Z, Chaoyang L, Ju Y. Neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios may not be useful markers to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A STROBE-compliant article. Medicine . 2021 Nov 12;100(45):e27631.

27. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Pikilidou MI, Stafilas PC, Kanaki A, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. J Hum Hypertens. 2007 Sep;21(9):709–16.

28. Antuna-Puente B, Faraj M, Karelis AD, Garrel D, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, et al. HOMA or QUICKI: is it useful to test the reproducibility of formulas? Diabetes Metab. 2008 Jun;34(3):294–6.

29. Jialal I, Jialal G, Adams-Huet B. The platelet to high density lipoprotein -cholesterol ratio is a valid biomarker of nascent metabolic syndrome. Diabetes Metab Res Rev. 2021

Sep;37(6):e3403.

30. Dimitrova D, Minev M, Trŭnkova T. The HLA system of patients with psoriatic arthritis. Ter Arkh. 1991;63(5):62–3.

31. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008 Feb;21(2):93–111; quiz 189–90.

32. Katsioupa M, Kourampi I, Oikonomou E, Tsigkou V, Theofilis P, Charalambous G, et al. Novel Biomarkers and Their Role in the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome. Life [Internet]. 2023 Sep 29;13(10). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/life13101992

33. Cooksey R, Brophy S, Kennedy J, Gutierrez FF, Pickles T, Davies R, et al. Cardiovascular risk factors predicting cardiac events are different in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis. Semin Arthritis Rheum. 2018 Dec;48(3):367–73.

34. Lindqvist URC, Alenius GM, Husmark T, Theander E, Holmström G, Larsson PT, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register-- 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008 Apr;35(4):668–73.

35. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2016 Aug 5;18(1):183.

36. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Jun;22(6):967–73.

37. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. Ann Rheum Dis. 2017 Nov;76(11):1906–10.

38. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, et al. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1215–9.

39. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum. 1999 Jun;42(6):1080–6.

40. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet. 1998 Oct 3;352(9134):1137–40.

41. Appel H, Braun J. Synovitis in spondyloarthritides. Open Rheumatol J. 2011 Dec 30;5:123–6.

42. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The synovium in rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J. 2011 Dec 30;5:107–14.

43. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Bröll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. J Rheumatol. 1997 Mar;24(3):518–23.

44. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. J Rheumatol. 1998 Aug;25(8):1544–52.

45. Wei ST, Sun YH, Zong SH, Xiang YB. Serum Levels of IL-6 and TNF-α May Correlate with Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis. Med Sci Monit. 2015 Dec 24;21:4030–8.

46. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Mar 8;22(5). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms22052719

47. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor-alpha. Eur J Immunol. 1991 Oct;21(10):2575–9.

48. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF-alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. Eur Cytokine Netw. 1995 Jul-Dec;6(4):225–30.

49. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. Cell. 1996 May 3;85(3):307–10.

50. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3731–6.

51. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2000 Jun;43(6):1244–56.

52. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004 Oct;21(4):467–76.

53. Nakae S, Saijo S, Horai R, Sudo K, Mori S, Iwakura Y. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 13;100(10):5986–90.

54. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest. 1999 May;103(9):1345–52.

55. Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L, Canè S, Frizziero L, Facchini A. High in vivo expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. Rheumatology . 2001 May;40(5):522–7.

56. Kunwar S, Dahal K, Sharma S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int. 2016 Aug;36(8):1065–75.

57. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi JI, Kaibara N, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1299–304.

58. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. Arthritis Res Ther. 2013 Sep 26;15(5):R136.

59. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1329–39.

60. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. Cytokine. 2008 Feb;41(2):92–104.

61. Jafari-Nakhjavani MR, Ghorbanihaghjo A, Bagherzadeh-Nobari B, Malek-Mahdavi A, Rashtchizadeh N. Serum YKL-40 levels and disease characteristics in patients with rheumatoid arthritis. Caspian J Intern Med. 2019 Winter;10(1):92–7.

62. Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, Kim JH, Kim M, Yoon S, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. Int J Biol Sci. 2022 May 21;18(9):3731–46.

63. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. Ann Lab Med. 2019 Jul;39(4):345–57.

64. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. Clin Lab. 2015;61(3-4):269–73.

65. Kushwaha S, Kaushik R, Kakkar R, Kaushik RM. Red cell distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio as inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. Reumatologia. 2023 Mar 8;61(1):13–20.

66. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. J Clin Lab Anal. 2016 Sep;30(5):597–601.

67. Zhou E, Wu J, Zhou X, Yin Y. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality among U.S. adults with rheumatoid arthritis: results from NHANES 1999-2020. Front Immunol. 2023 Nov 17;14:1309835.

68. Bakic M, Klisic A, Karanikolic V. Comparative Study of Hematological Parameters and Biomarkers of Immunity and Inflammation in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. Medicina [Internet]. 2023 Sep 8;59(9). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/medicina59091622

69. Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Medicine . 2019 Jun;98(26):e16267.

70. Dattilo G, Imbalzano E, Casale M, Guarneri C, Borgia F, Mondello S, et al. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Correlation Between Psoriasis and Cardiovascular Functional Indices. Angiology. 2018 Jan;69(1):31–7.

71. Yilmazer B, Sahin T, Cefle A. Impaired myocardial deformation in psoriatic arthritis patients assessment by speckle tracking echocardiography. Acta Reumatol Port. 2016 Apr-Jun;41(2):131–7.

72. Labitigan M, Bahče-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res . 2014 Apr;66(4):600–7.

73. Shrestha A, Bahce-Altuntas A, Mowrey W, Broder A. Active peripheral inflammation is associated with pro-atherogenic lipid profile in psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec;46(3):286–90.

74. QRISK3 [Internet]. [cited 2023 Nov 12]. Available from: https://qrisk.org/

75. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, Al M, Rutten-van Molken M, Liao KP, et al. Comparison of cardiovascular risk algorithms in patients with vs without rheumatoid arthritis and the role of C-reactive protein in predicting cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis. Rheumatology . 2017 May 1;56(5):777–86.

76. Di Battista M, Barsotti S, Della Rossa A, Mosca M. Cardiovascular burden in systemic sclerosis: QRISK3 versus Framingham for risk estimation. Mod Rheumatol. 2022 Apr 18;32(3):584–8.

77. Di Battista M, Tani C, Elefante E, Chimera D, Carli L, Ferro F, et al. Framingham,

ACC/AHA or QRISK3: which is the best in systemic lupus erythematosus cardiovascular risk estimation? Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug;38(4):602–8.

78. Muhammed H, Misra DP, Jain N, Ganguly S, Pattanaik SS, Rai MK, et al. The comparison of cardiovascular disease risk prediction scores and evaluation of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Clin Rheumatol. 2022 Dec;41(12):3675–86.

79. Edwards N, Langford-Smith AWW, Parker BJ, Bruce IN, Reynolds JA, Alexander MY, et al. QRISK3 improves detection of cardiovascular disease risk in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2018 Aug 13;5(1):e000272.

80. Hughes DM, Coronado JIC, Schofield P, Yiu ZZN, Zhao SS. The predictive accuracy of cardiovascular risk prediction tools in inflammatory arthritis and psoriasis: An observational validation study using the Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology [Internet]. 2023 Oct 10 [cited 2023 Nov 12]; Available from: https://research.manchester.ac.uk/en/publications/the-predictive-accuracy-of-cardiovascular-risk-prediction-tools-i

81. Hassan N, Bradley M, Davies R, Choy E. 167 Cardiovascular risk in clinical subtypes of psoriatic arthritis. Rheumatology . 2018 Apr 25;57(suppl_3):key075.391.

82. Degboé Y, Koch R, Zabraniecki L, Jamard B, Couture G, Ruidavets JB, et al. Increased Cardiovascular Risk in Psoriatic Arthritis: Results From a Case-Control Monocentric Study. Front Med. 2022 May 19;9:785719.

83. Abrahão-Machado ECF, Mendonça JA, Arruda ACBB, Nucci LB, Santos MASD. Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis. An Bras Dermatol. 2020 Jan 31;95(2):150–7.

84. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. J Am Heart Assoc [Internet]. 2018 Jun 1;7(11). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007720

85. Øygarden H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc [Internet]. 2017 Jan 21;6(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005313

86. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G, CaRRDs study group. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Mar;31(3):705–12.

87. Wendling D, Prati C. Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in spondyloarthritis. Immunotherapy. 2017 Mar;9(3):221–3.

88. Kisiel B, Kruszewski R, Juszkiewicz A, Raczkiewicz A, Bachta A, Tłustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. J Immunol Res. 2015 May 18;2015:759610.

89. Haring R, Baumeister SE, Lieb W, von Sarnowski B, Völzke H, Felix SB, et al. Glycated hemoglobin as a marker of subclinical atherosclerosis and cardiac remodeling among non-diabetic adults from the general population. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Sep;105(3):416–23.

90. Gierach M, Junik R. The Level of Intima-Media Thickness in Patients with Metabolic Syndrome in Poland Depending on the Prevalence of Type 2 Diabetes. Biomedicines [Internet]. 2023 May 23;11(6). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11061510

91. Hung CS, Lee PC, Li HY, Ma WY, Lin MS, Wei JN, et al. Haemoglobin A1c is associated with carotid intima-media thickness in a Chinese population. Clin Endocrinol . 2011

Dec;75(6):780–5.

92. Touboul PJ, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tosetto A, et al. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. Atherosclerosis. 2014 Jan;232(1):65–71.

93. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. 2017 Mar;10(3). Available from: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005521

94. Ainiwaer A, Kadier K, Abulizi A, Hou WQ, Rehemuding R, Maimaiti H, et al. Association of red cell distribution width (RDW) and the RDW to platelet count ratio with cardiovascular disease among US adults: a cross-sectional study based on the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2020. BMJ Open. 2023 Mar 13;13(3):e068148.

95. Tong L, Liu YQ, Shen JH, B O M, Zhou Q, Duan XJ, et al. Relationship between the red cell distribution width-to-platelet ratio and in-hospital mortality among critically ill patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database. BMJ Open. 2022 Sep 2;12(9):e062384.

96. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014 Oct 21;20(39):14450–4.

97. Takeuchi H, Abe M, Takumi Y, Hashimoto T, Miyawaki M, Okamoto T, et al. Elevated red cell distribution width to platelet count ratio predicts poor prognosis in patients with breast cancer. Sci Rep. 2019 Feb 28;9(1):3033.

98. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a predictive biomarker of sub-clinical inflammation in cardiovascular diseases. Maedica . 2010 Jan;5(1):51–5.

99. Zhang H, Gao Y, Wu D, Zhang D. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2020 Jun 16;20(1):295.

100.Kiluk P, Baran A, Świderska M, Maciaszek M, Flisiak I. Lp-PLA2 as a promising predictor of comorbidities in patients with severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2020 Aug;31(5):524–30.

101.Södergren A, Karp K, Bengtsson C, Möller B, Rantapää-Dahlqvist S, Wållberg-Jonsson S. Is Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 a Link between Inflammation and Subclinical Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis? Biomed Res Int. 2015 Oct 4;2015:673018.

102.Phyo AZZ, Ryan J, Gonzalez-Chica DA, Stocks NP, Reid CM, Tonkin AM, et al. Health-related quality of life and incident cardiovascular disease events in community-dwelling older people: A prospective cohort study. Int J Cardiol. 2021 Sep 15;339:170–8.

103.Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 2014 Jun 1;35(21):1365–72.

104.Kazemi A, Sasani N, Mokhtari Z, Keshtkar A, Babajafari S, Poustchi H, et al. Comparing the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality in four lifestyles with a combination of high/low physical activity and healthy/unhealthy diet: a prospective cohort study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2022 Nov 16;19(1):138.

105.Leite BF, Morimoto MA, Gomes C, Klemz BN de C, Genaro P de S, Damasceno NRT, et al. Higher bodily adiposity, fat intake, and cholesterol serum levels are associated with higher disease activity in psoriatic arthritis patients: is there a link among fat and skin and joint involvement? Lipids Health Dis. 2020 Feb 7;19(1):21.

106.Duchnik E, Kruk J, Tuchowska A, Marchlewicz M. The Impact of Diet and Physical Activity on Psoriasis: A Narrative Review of the Current Evidence. Nutrients [Internet]. 2023 Feb 7;15(4). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu15040840

107.Lubrano E, Scriffignano S, de Vlam K, Ronga M, Perrotta FM, Lories R. Triple jump for the optimal management of psoriatic arthritis: diet, sleep and exercise - a review. RMD Open [Internet]. 2023 Aug;9(3). Available from: http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003339

108.Vlodavsky I, Ilan N, Naggi A, Casu B. Heparanase: structure, biological functions, and inhibition by heparin-derived mimetics of heparan sulfate. Curr Pharm Des. 2007;13(20):2057–73.

109.Sanderson RD, Elkin M, Rapraeger AC, Ilan N, Vlodavsky I. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy. FEBS J. 2017 Jan;284(1):42–55.

110.Li RW, Freeman C, Yu D, Hindmarsh EJ, Tymms KE, Parish CR, et al. Dramatic regulation of heparanase activity and angiogenesis gene expression in synovium from patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Jun;58(6):1590–600.

111.Digre A, Singh K, Åbrink M, Reijmers RM, Sandler S, Vlodavsky I, et al. Overexpression of heparanase enhances T lymphocyte activities and intensifies the inflammatory response in a model of murine rheumatoid arthritis. Sci Rep. 2017 Apr 12;7:46229.

112.Kunder EV. [Criteria for the differential diagnosis of spondyloarthropathies, by determining serum hyaluronidase activity]. Klin Lab Diagn. 2010 Apr;(4):10–2.

113.Deyab G, Reine TM, Vuong TT, Jenssen T, Hjeltnes G, Agewall S, et al. Antirheumatic treatment is associated with reduced serum Syndecan-1 in Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2021 Jul 9;16(7):e0253247.

114.Greige A, Farhat R, Jurjus A, Dosh L, Abi Nader C, Kassab M, et al. The absence of syndecan-1 leads to more inflammation in the mouse model of rheumatoid arthritis. FASEB J [Internet]. 2021 May;35(S1). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2021.35.S1.03123

115.Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Apr 2;19(4). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms19041057

116.Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011 May 19;473(7347):317–25.

117.Bordon Y. Targeting VCAM1 rejuvenates the brain in aged mice. Nat Rev Immunol. 2019 Jul;19(7):415.

118.Yin L, Bai J, Yu WJ, Liu Y, Li HH, Lin QY. Blocking VCAM-1 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Remodeling in Mice. Front Pharmacol. 2022 Feb 10;13:825459.

119.View of VCAM-1 mediates cigarette smoke extract enhancement of monocyte adhesion to human carotid vascular endothelial cells [Internet]. [cited 2023 Nov 13]. Available from: https://esmed.org/MRA/mra/article/view/1398/1071

120.Yin HS, Li YJ, Jiang ZA, Liu SY, Guo BY, Wang T. Nicotine-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in mouse cardiac vascular endothelial cell via p38 MAPK signaling pathway. Anal Quant Cytopathol Histpathol. 2014 Oct;36(5):258–62.

121.Cavusoglu Y, Timuralp B, Us T, Akgün Y, Kudaiberdieva G, Gorenek B, et al. Cigarette smoking increases plasma concentrations of vascular cell adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease. Angiology. 2004 Jul-Aug;55(4):397–402.

122.Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity. Cell Tissue Res. 2014 Mar;355(3):607–19.

123.Markham T, Mullan R, Golden-Mason L, Rogers S, Bresnihan B, Fitzgerald O, et al. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy. J Am Acad Dermatol. 2006 Jun;54(6):1003–12.

124.Watanabe A, Kamata M, Shimizu T, Uchida H, Sakurai E, Suzuki S, et al. Serum levels of angiogenesis-related factors in patients with psoriasis. J Dermatol. 2023 Feb;50(2):222–8.

125.Chen Z, Tang L, Luo L, Luo W, Li Y, Wang X, et al. Enhancing the Treatment of Uncontrolled Inflammation through the Targeted Delivery of TPCA-1-Loaded Nanoparticles. Pharmaceutics [Internet]. 2023 Oct 9;15(10). Available from: http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15102435

БЛАГОДАРНОСТИ

Изразявам своята благодарност към моя научен ръководител, проф. д-р Мариана Иванова, за нейния безценен научен принос, насоки и подкрепа през целия процес на моето изследване и написване на настоящата дисертация. Нейната експертиза, задълбочени знания и истинско научно посвещение ми предоставиха основа, върху която да развия моя научен стил.

Изказвам своите благодарности към екипа на Клиника по ревматология към УМБАЛ "Св. Иван Рилски" - София, д-р Александър Копчев и доц. д-р Цветослав Георгиев, за тяхната безрезервна помощ, професионализъм и ценни насоки, които имаха решаващо значение за успеха на моето изследване и разработването на настоящата дисертация.

Благодаря от сърце на доц. д-р Мариана Господинова и д-р Тони Великов за тяхната колаборация и специализиран принос в специфичните кардиологични изследвания, които са важна част от тази дисертация.

Изразявам своята благодарност към екипа на Лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ "Св. Иван Рилски" - София, д-р Аделина Йорданова, както и към д-р Георги Василев, за тяхното изключително професионално отношение и сътрудничество.

Изказвам своите най-големи и искрени благодарности към семейството ми: съпругата ми Виктория и дъщеря ми Дебора, както и към родителите ми, за тяхната неизмерима и дългогодишна подкрепа. Те са били моята опора и вдъхновение през всички тези години, помагайки ми да се справям с предизвикателствата и да продължавам напред въпреки трудностите. Без тяхната любов, разбиране и стимул не бих могъл да постигна всичко, което имам днес!