



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИСК
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

Д-Р АЛЕКСАНДЪР КРАСИМИРОВ АНГЕЛОВ

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.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Проф. д-р Мариана Иванова Гойчева, дм

НАУЧНО ЖУРИ:

Председател:

Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн

Вътрешни членове:

Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн

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, дмн

Проф. д-р Стоянка Георгиева Владева, дм

СОФИЯ
2024

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

МИ: Миокарден Инфаркт
ПсА: Псориастичен 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
TNF α : 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

СПИСЪК С ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	3
СЪДЪРЖАНИЕ.....	5
ВЪВЕДЕНИЕ	9
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
1.1. Сърдечно-съдови рискови фактори	13
1.1.1. Биохимични маркери за ССЗ - YKL-40 и Lp-PLA2.....	16
1.1.2. Хронично възпаление	17
1.1.3. Социална значимост на сърдечносъдовите заболявания	20
1.2. Атеросклероза и ендотелна дисфункция.....	21
1.3. Молекулярна и имунна регулация при сърдечносъдови заболявания	22
1.3.1. Интерлевкини.....	23
1.3.2. Клетъчни взаимодействия.....	24
1.4. Потенцирано увреждане на съдовете.....	25
1.4.1. Ефект от метаболитни нарушения	25
1.4.2. Ендотелно увреждане	26
1.5. Уронване на гликокаликс при възпалителни процеси	27
1.5.1. Активиране на шедази и излагане на адхезионни молекули.....	28
1.5.2. Взаимодействие със системата на комплемента.....	29
1.5.3. Последици от деградацията на гликокаликса	29
1.6. Медиатори на възпаление и динамика на микротубулите.....	30
1.6.1. Микротубули: Роля в клетъчните функции и болестните процеси	31
1.6.2. Гликокаликс-микротубулни взаимодействия: сигнални и клетъчни процеси....	31
1.6.3. Роля на възпалението	33
1.7. микроРНК.....	34
1.8. Нарушения в липидния метаболизъм	36
1.9. Микрочастици	37
1.9.1. Произход, състав и функции.....	37
1.9.2. Микрочастици и атеросклероза: Образуване на атеросклеротични плаки	38
1.9.3. Микрочастици и артрит: Ендотелна дисфункция и сърдечно-съдов риск.....	38
1.10. Клинични последици.....	40
1.10.1. Ефект на терапията	42
1.10.2. Превенция и скрининг	43

1.11. Заключение	44
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	45
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	47
3.1. Включващи и изключващи критерии	47
3.2. Подход на изследването	47
3.3. Дизайн на проучването.....	48
3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването	49
3.4.1. Клинични методи	49
3.4.1.1. Анамнеза и статус	49
3.4.1.2. Оценъчни средства за активност на заболяването	49
3.4.1.3. Оценка на сърдечно-съдов риск	51
3.4.1.4. Качество на живот и обременяване от болестта	53
3.4.1.5. Физическа активност и диета	54
3.4.2. Ултрасонографска образна диагностика	54
3.4.2.1. Спекъл трекинг ехокардиография.....	54
3.4.2.2. Ехография на каротидни артерии.....	55
3.4.3. Лабораторни изследвания	56
3.4.3.1. Клетъчен, имунологичен и биохимичен анализ	56
3.4.3.2. Експериментални биомаркери.....	59
3.4.3. Статистически методи.....	61
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	63
4.1. Обобщение на ключови показатели в изследваната кохорта	63
4.2. Клинично-лабораторна оценка и болестната активност	72
4.1.1. Давност на заболяването	72
4.1.2. Клинични показатели	74
4.1.3. Лабораторни показатели	77
4.1.3.1. Острофазови показатели	77
4.1.3.2. Липиден профил и метаболитен синдром	78
4.1.3.3. Клетъчни маркери.....	80
4.1.3.4. Серумни нива на RF и anti-CCP	82
4.1.3.5. Серумни нива на IL-17 и TNF- α	83
4.1.4. Клинични индекси за болестна активност	85
4.1.4.1. BASDAI.....	85
4.1.4.2. DAS28.....	88

4.1.4.3. mNAPSI.....	90
4.1.4.4. DAPSA	91
4.1.4.5. ASDAS-CRP.....	93
4.1.4.6. MDA	94
4.2. Анализ на качество на живот, физическа активност и диета	96
4.2.1. Сравнителен анализ	96
4.2.2. Корелационен анализ.....	100
4.2.3. Регресионен анализ.....	101
4.3. Клетъчни съотношения	103
4.3.1. Дескриптивна статистика	103
4.3.2. Корелационен анализ.....	104
4.4. Ултрасонографски изследвания	105
4.4.1. IMT анализ.....	105
4.4.2. Спекъл-трекинг GLS анализ	109
4.4.3. Регресионни модели	110
4.5. Сърдечносъдов риск - QRISK.....	111
4.5.1. Дескриптивен и корелативен анализ.....	111
4.5.2. Регресионен анализ.....	113
4.5.3. ROC анализ.....	115
4.6. Експериментални биомаркери.....	117
4.6.1. VCAM-1	117
4.6.2. PECAM.....	119
4.6.3. YKL-40.....	121
4.6.4. Heparanase	123
4.6.5. Hyaluronidase	128
4.6.6. Syndecan-1.....	130
4.6.7. Lp-PLA2	132
V. ОБСЪЖДАНЕ.....	135
5.1. Болестна активност.....	135
5.1.1. Нива на IL-17 и TNF	136
5.1.2. YKL-40.....	140
5.1.3. Клетъчни съотношения	141
5.2. Сърдечносъдов риск	143
5.2.1. Липиден профил.....	143

5.2.2. QRISK3.....	144
5.2.3. Ултрасонография	145
5.2.4. Lp-PLA2	148
5.3. Качество на живот, диета и физическа активност	149
5.4. Маркери за деградация на ендотелен гликокаликс	152
5.5. Адхезионни молекули	155
5.5.1. VCAM-1	155
5.5.2. PECAM-1	156
5.6. Перспектива за бъдеща работа	158
VI. ИЗВОДИ	161
VII. ПРИНОСИ.....	162
VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ	164
IX. НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ СВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИЯТА.....	179
X. БИБЛИОГРАФИЯ.....	180
БЛАГОДАРНОСТИ	202

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. Смушенията 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 подходиме, 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 врождения, 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.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Сърдечно-съдови рискови фактори

Псориатичният артрит (ПсА) е системно хронично възпалително заболяване, характеризиращо се със ставно възпаление и ентезит, което засяга около 0.05% до 0.25% от общата популация и от 6% до 41% от болните с псориазис [1]. Той е хетерогенно заболяване, принадлежащо към спектъра на спондилоартрите (СпА), в частност към периферните СпА, което може да засегне много органи и системи. Многобройни са доказателствата, подкрепящи връзката на ПсА с редица съпътстващи заболявания, като затлъстяване, метаболитен синдром, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), мозъчно-съдови, периферно-съдови, гастроинтестинални, бъбречни заболявания, злокачествени заболявания, инфекции и разстройства на настроението [2,3].

Отдавна е известно, че хроничното системно възпаление, характерно за ревматичните заболявания, наподобява процесите на атеросклероза. Ето защо теоретично двете състояния биха могли да споделят обща патогенетична база: в атеросклеротичните лезии се откриват ефекторни клетки на вродения и адаптивния имунитет, в комбинация с провъзпалителни цитокини и други имунни медиатори, където играят важна роля в индуцирането, прогресията и руптурата на плаките [4–6]. Проблемът със сърдечно-съдовия риск при хроничните артропатии е от съществено значение за ежедневната клинична практика. Болшинството ревматични заболявания се считат за нефатални, но техния хроничен характер и тиха прогресия често водят до по-висока заболеваемост и смъртност в резултат на ССЗ. Установено е, че ССЗ и метаболитния синдром се срещат по-често при болни с ПсА, в сравнение със здравите индивиди. В атеросклеротичните плаки на болни от ПсА се откриват възпалителни медиатори. Това внушава, че хроничното възпаление действа независимо и/или синергично с традиционните рискови фактори в патогенезата на атеросклерозата [7].

Болните с ПсА често имат редица придружаващи заболявания. Тяхната ранна диагностика, навременна оценка и лечение са от изключителна важност за подобряване на качеството на живот и неговото удължаване при страдащите от ПсА. Връзката между псориазиса и метаболитните заболявания е доказана, въпреки че все още не е напълно

изяснена. За болните с ПсА са характерни по-високата болестност от класическите рискови фактори за ССЗ като диабет, хиперлипидемия, хиперурикемия, артериална хипертония, миокарден инфаркт (МИ), както и по-високата сърдечно-съдова смъртност [8,9]. Често се наблюдават и неконвенционални рискови фактори, като повишени нива на хомоцистеин, прекомерна консумация на алкохол, депресия и тревожност, бъбречно заболяване, злокачествено заболяване и инфекция [10,11]. Установена е положителна корелация между неблагоприятните сърдечно-съдови събития и по-ранната поява на заболяване, площта на псориазиса, индекса на тежест [12,13]. В няколко проучвания на кохорти с ПсА честотата на хипертонията е 19.9 - 47.3%; на захарния диабет - 7.8 - 20.2%; на дислипидемията – 11.6 – 47.5%; на затлъстяването - 6.0%; на хронично чернодробно заболяване/цироза/хепатит – 18.1%; полиморбидност се наблюдава при 9.9%, а метаболитен синдром при 19.9% [14,15]. Проспективно проучване на Gladman и съавтори установява, че изязвата на МИ е 2.5 пъти по-висока (standardized prevalence ratios [SPRs] 2.57; 95% CI 1.73 - 3.80), а разпространението на стенокардия (SPRs 1.97; 95% CI 1.24 – 3.12) и артериална хипертония (SPR 1.90 95% CI 1.59 – 2.27) при ПсА пациенти е около два пъти по-голямо в сравнение със здрави контроли. В контраст, данните по отношение на застойна сърдечна недостатъчност (SPR 1.19; 95% CI 0.50 - 2.86) и цереброваскуларни инциденти (SPRs 0.91; 95% CI 0.34 - 2.43) не показват значима разлика [12]. Проучване от Gulati и съавтори посочва, че сърдечно-съдовите рискови фактори при ПсА са налице още преди поставянето на диагнозата. В сравнение с контроли, пациентите, развили ПсА, имат по-висок индекс на телесна маса (BMI), по-ниски нива на високоплътностен холестерол (HDL-с) и по-често са пушачи [16].

Сравнението на сърдечно-съдовия профил при страдащите от възпалителни ставни заболявания показва, че относителния и абсолютен риск от ССЗ според систематичното измерване на коронарния риск (SCORE), оценяващо 10-годишния риск от фатално атеросклеротично ССЗ събитие, е сходен при ревматоиден артрит (РА), аксиален спондилоартрит и ПсА, въпреки че при ПсА хипертонията и затлъстяването са по-чести [17]. При проследяването, средното време за развитие на първия сърдечно-съдов рисков фактор е 20.5 месеца за РА, 18.1 месеца за псориазис, а най-краткото – 17.4 месеца за ПсА [18]. Пациентите с ПсА са имали значително по-висок риск от затлъстяване, високи гликемии на гладно и повишен общ холестерол и холестерол с ниска плътност (LDL-

холестерол), в сравнение с тези с РА [19]. В голяма австралийска кохорта е установено, че честотата на депресията, хиперлипидемията, захарния диабет, исхемичната болест на сърцето и други съпътстващи заболявания е по-голяма при ПсА в сравнение с РА [20]. Мета-анализ осъществен от Nogeeau и съавтори сочи, че рискът от ранно коронарно заболяване и МИ е по-висок при болни с тежък псориазис и ранно начало на болестта [21]. В противоположност, анализ на Egeberg и съавтори, ограничен до пациенти с ПсА, при който е направено възрастово-специфично подразделяне, не показва връзка между ПсА и риска от МИ; рискът е увеличен само при болни на възраст <50 години и предимно при липса на ПсА [22].

Напредъкът в молекулярните и имунологичните изследвания доведе до разбирането, че мастната тъкан не е инертна, има секреторни свойства, тъй като тя произвежда голямо разнообразие от разтворими медиатори - адипокини. Повечето от тях имат про-възпалителна активност и участват в регулирането на имунния отговор. По този начин, затлъстяването поддържа нискостепенна системна възпалителна среда, която може да задейства или усилва други възпалителни заболявания, включително имуно-медиирани състояния. През последните години съществуват неоспорими доказателства, сочещи патогенната роля на затлъстяването, както за появата, така и за тежестта на псориазиса и ПсА. Нещо повече, то влошава еволюцията както на кожните, така и на ставните прояви и увеличава риска от отключване на сърдечно-съдови и метаболитни заболявания [23,24].

Въпреки повишената честота на артериалната хипертония, при болни с псориазис, патофизиологичния механизъм за развитието ѝ не е напълно изяснен. Все пак се счита, че съвместната изява на двата патологични процеса може да се свърже с повишеното ниво на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ендотелин-1 (ЕТ-1) и ренин при псориазис [25,26]. Друго възможно обяснение е, че мастната тъкан при псориазис служи, като основен източник на ангиотензиноген, който по-късно се превръща в мощния вазоспастик ангиотензин II, така че намаляването на телесното тегло води до понижаване на артериалното кръвно налягане [27].

Хиперурикемията, която е рисков фактор за ССЗ, често се наблюдава при ПсА, особено при наличие на затлъстяване и по-дълга продължителност на заболяването [28–30]. Едно от обясненията за появата ѝ е ускореният търновър на епидермиса при псориазис, което води до увеличаване на синтеза и разрушаване на пурините и като следствие, до

свърхпроизводство на пикочна киселина [31]. Пикочната киселина е не само маркер за метаболитния синдром и свързаните с него сърдечно-съдови рискови фактори, но също така и агент, провокиращ системно възпаление и вродени имунни отговори [32]. Интересна концепция за връзката между ПсА и хиперурикемията е представена от Tsuruta и съавтори. Те предполагат, че ПсА може да бъде повлиян от провъзпалителната природа на уратните кристали, които са силен стимулатор на вродения имунитет. Авторите установяват, че хиперурикемията е независим рисков фактор за ПсА и посочват, че кристализацията около ставите може да индуцира ПсА при лица с псориазис [33]. От друга страна повишената пикочна киселина има способността да индуцира васкуларната дисфункция и увреждане на ендотела чрез редуция на азотния оксид (NO) и експресията на възпалителни цитокини чрез нуклеарния фактор- κ B (NF- κ B) [34].

1.1.1. Биохимични маркери за ССЗ - YKL-40 и Lp-PLA2

Терминът "YKL-40" произлиза от първите три N-терминални аминокиселини - тирозин (Y), лизин (K) и левцин (L), последвани от тяхното молекулно тегло в килодалтони (40 kDa). YKL-40 е известен също като Хитиназа-3-подобен протеин 1 (CHI3L1) и е гликопротеин, който няма хитиназна активност, въпреки че е част от семейството на хитиназните протеини. Той участва в различни физиологични и патологични процеси, включително възпаление, тъканно ремоделиране и имунен отговор. В научната литература съществуват нарастващи доказателства за ролята на YKL-40 при възпаление и тъканно ремоделиране. Повишени нива на YKL-40 са наблюдавани при значителен процент на пациенти с ПсА, но не и при тези с изолиран псориазис [35]. Този гликопротеин служи като биомаркер за ССЗ и играе роля в диференциацията на моноцитите в активирани макрофаги. Повишени нива се наблюдават при ендотелна дисфункция, реорганизация на клетките и ремоделиране на тъканите по време на атерогенеза, коронарна болест и МИ [36]. Потенциалът на YKL-40 като обединяващ биомаркер за различни автоимунни заболявания, включително ПсА, РА и сърдечно-съдови заболявания, е обект на текущи изследвания. Насочването към YKL-40 може да предложи нов път за лечение на ПсА и неговите сърдечно-съдови съпътстващи заболявания, въпреки че това остава спекулативно. Предизвикателствата при включването на YKL-40 като рутинен клиничен биомаркер за ПсА и ССЗ трябва да бъдат допълнително проучени, за да се реализира пълният му потенциал [37].

Липопротеин - свързана фосфолипаза А2 (Lp-PLA2) е ензим, асоцииран с липопротеините в кръвта, който играе ключова роля в разграждането на оксидирани фосфолипиди. Този ензим е важен фактор в патофизиологията на атеросклерозата и ССЗ. Има роля като предсказващ биомаркер за бъдещи сърдечно-съдови събития. Lp-PLA2 участва в микросъдовата дисфункция и оксидативния стрес, показващи положителна връзка с метаболитни нарушения [38]. Също се очертава като обещаващ предиктор за коморбидности при пациенти с тежък псориазис [39]. Предполага се, че нхибирането на Lp-PLA2 може да предотврати миокардното възпаление и фиброза, като блокира активацията на макрофагеалната NLRP3 инфлазома, представляващо нова терапевтична стратегия за миокардните увреди от артериалната хипертония [40].

1.1.2. Хронично възпаление

Хроничното възпаление е критичен фактор в патогенезата на ССЗ, като влияе върху всеки аспект от атеросклероза до аритмии и сърдечна недостатъчност [41–43]. Добре установено е, че възпалителните ставни заболявания (ВСЗ), като ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит (АС) и псориазисен артрит (ПсА), наред с други състояния от спектъра на спондилоартритите, са системни заболявания, свързани с повишен сърдечно-съдова риск [44–49]. Това предполага споделен път за индуциране и прогресиране на ендотелна дисфункция, кулминираща в ССЗ.

ВСЗ не само причинява значително увреждане на ставите, но също така води до системно възпаление, което е свързано с повишен риск от ССЗ. ССЗ е водеща причина за смъртност в световен мащаб, представлява значително бреме за здравето, като въздействието му се засилва допълнително при лица с възпалителна артропатия. Въпреки добре установената връзка между ВСЗ и ССЗ, основните механизми, движещи тази връзка, остават слабо проучени. Ключовата област на инсуфициентност в познанията се крие в сложното взаимодействие между ВСЗ и иницирането на атеросклероза, ендотелна дисфункция и увреждане/деструкция на гликокаликса. Тази празнота в концепцията представлява значителен проблем. Без ясно разбиране на тези механизми, клиницистите са ограничени в способността си да прогнозират точно кои пациенти с ВСЗ са изложени на най-висок риск от развитие на ССЗ. Освен това могат да бъдат пропуснати възможностите

за целенасочени терапевтични интервенции за понижаване на този риск. Нашият обзор разглежда този проблем, като предоставя цялостно изследване на молекулярните процеси, които са в основата на връзката между ВСЗ и ССЗ. Алгоритми, коригирани за конвенционалните рискови фактори за ССЗ, показват, че възпалението, а не конкретната нозологична единица, може да бъде основният виновник за повишеното ССЗ [45,47]. ВСЗ предизвиква тъканно-специфични възпалителни реакции, но също и значително неспецифично системно възпаление. Наличието на различни подлежащи механизми и променливо възпалително натоваарване при специфичните ВСЗ може да се прояви в различна патогномична презентация и вариабилна изява на ССЗ. Това разнообразие затруднява идентифицирането на единен причинен фактор.

Хроничната възпалителна среда поставя основата за развитие и прогресиране на ССЗ. Тази системна възпалителна среда допринася за различни патофизиологични промени, които предизвикват атеросклероза, включително ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и образуването на про-тромботични състояния [5,50]. Взаимодействието на тези фактори е сложно и динамично, отразявайки мултифакторния характер на ССЗ и значителната роля на възпалението като общ знаменател. Значителното припокриване на патофизиологичните процеси и високата честота на ССЗ при пациенти с ВСЗ засилва съвременната парадигма, която разглежда атеросклерозата като аутоимунно заболяване [51,52].

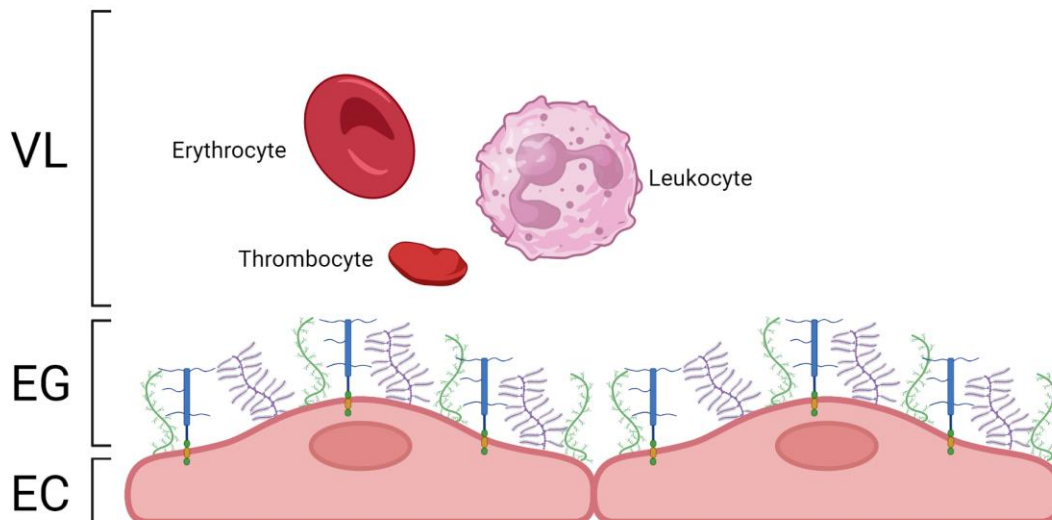
Индукцията на атерогенеза се предизвиква от хронично възпалителение, поддържано от имунокомпетентни клетки, хуморални фактори и множество молекулярни медиатори [52,53]. Такова възпаление може да има системно въздействие, както и специфични локални ефекти, причинявайки промени във функционалността на съдовата стена, като по този начин води до ендотелна дисфункция - критичен прекурсор в прогресията към атеросклероза. Компрометираният ендотел, в резултат на гореспоменатата възпалителна атака, се трансформира в място, благоприятно за натрупване и задържане на липиди, маркирайки началото на атеросклеротичния процес [5,54]. Такова разрушаване на съдовата стена може да бъде предизвикано от набор от потенциални тригери, включващи химически, физически и инфекциозни агенти, имунни отговори, исхемия, генетични аберации или нездравословен хранителен режим. Всеки от тези фактори представлява различна част от сложния пъзел на патогенезата на атеросклерозата, подчертавайки

необходимостта от всеобхватни и многостранни стратегии за нейната превенция и менажиране [55–57].

Съдовият ендотелен слой, по-специално неговият перицелуларен матрикс - гликокаликсът, е основното място за първоначалните молекулярни реакции, които допринасят за сърдечно-съдово увреждане [58]. Ендотелният гликокаликс (EG) е динамичен интерфейс между системния кръвен поток и ендотела. Съставен е от сложни протеогликанови полимери, които могат бързо да се деградират под въздействието на фактори, присъстващи при хронични възпалителни състояния (Фигура 1). Това отделяне може да бъде инициращото събитие, като регулираните възстановителни процеси потенциално играят ключова роля в отлагането на липопротеини и набирането на имунни клетки. Страничните продукти от обмена на EG се откриват в серума на пациенти с ВСЗ и могат да служат като маркери за активност на заболяването [59,60]. Ускореното разграждане на EG и последващата ендотелна дисфункция създават патологична верига за обратна връзка чрез нарушен синтез на азотен оксид (NO), механотрансдукция и активиране на шеддази, което допълнително улеснява васкуларното увреждане [61]. Установено, е че аберантното разграждане на EG при критично заболяване като сепсис, политравма и хронично бъбречно заболяване е свързано с променен метаболитен профил, повишено възпаление, коагулация и смъртност [62].

Обект на значителен интерес е деградацията и последващата дисфункция на ендотела, водеща до ранен стадий на атеросклероза и прогресирането на ССЗ. Докато основният ни фокус е върху хронични възпалителни състояния като ВСЗ, обсъжданите пътища и процеси са от значение за подобни възпалителни заболявания. Чрез изследване на възпалителната среда при ВСЗ, ние се стремим да изясним увреждането на EG, да проучим началото и прогресията на атеросклерозата и да разберем как тези процеси ускоряват развитието на ССЗ. Нашият централен интерес е в изследването на потенциално вредните ефекти на хроничните възпалителни имунни реакции върху съдовите структури, с акцент върху ендотелния гликокаликс.

Homeostasis



Фигура 1. Изобразяване на ендотелни клетки при нормални хомеостатични условия с интактен гликокаликс. Гликокаликсът, представен от плътен, четкообразен слой върху повърхността на ендотелните клетки, играе решаваща роля за съдовото здраве, чрез осигуряване на защитна бариера срещу вредни вещества, регулиране на съдовата пропускливост и медиране на междуклетъчните взаимодействия. В това състояние клетъчните взаимодействия с ендотела са ограничени, предотвратявайки нефизиологичното активиране на възпалителни пътища и поддържайки съдовата цялост. VL, лумен на съда; EG, ендотелен гликокаликс; EC, ендотелни клетки

1.1.3. Социална значимост на сърдечносъдовите заболявания

Пациентите с артрит имат повишено съдово отлагане на калций и атеросклеротично натоваване [63,64]. РА с неговите високи нива на хронично възпаление е обстойно изследван, за да се изяснят потенциалните механизми на ускорено ССЗ [65]. Съществуват доказателства, че Нарушената ендотелна функция и субклинична атеросклероза корелира с повишена дебелина на епикардната мастна тъкан, ИМТ и нарушен поток медирана

дилатация при пациенти със СпА [66]. Повишена атеросклеротична тежест и ИМТ дебелина се наблюдава дори при пациенти с ниска активност на РА [67], въпреки че тежестта на заболяването, позитивността за различните изотипи ревматоиден фактор (РФ) и антицитрулинирани протеинови (anti-CCP) антитела са свързани с повишена честота на ССЗ [68]. За да се изяснят събитията предшествващи класическите етапи на атеросклерозата е важно да се изясни инициаторът на липидно отлагане и последващо задържане. Депозираниите липопротеини стимулират набирането на имунни клетки, освобождаването на хемоатрактанти и по-нататъшното привличане на адхезионните молекули [69]. Използването на образно-диагностични методи като позитронно-емисионна томография – компютърна томография (РЕТ-СТ), коронарна СТ ангиография (ССТА) и серум-базирани анализи позволяват идентифицирането на субклинично коронарно заболяване при ПсА. Идентифицирани са няколко потенциални фактора, като например повишен IL-6 и увеличено усвояване на флуорорезоксиглюкоза (FDG) в черния дроб, далака, костите костния мозък и мастната тъкан. Данни от научната литература показват, че ПсА се характеризира с метаболитна дисрегулация, системно възпаление и субклинична коронарна артериална болест в сравнение с идентични по възраст и пол доброволци. Установено е, че тежестта на тези състояния е по-лошо при индивиди с умерено-тежко кожно заболяване, което предполага, че комбинацията от тежко възпаление на кожата и ставите може да бъде особено атерогенно [70]. Установено е, че лицата с артрит имат повишено риск от ССЗ, независимо от степента на затлъстяване, докато антиревматичните лекарства имат положително въздействие върху намаляването на риска [71]. Това предполага, че появата на симптоми на артрит може да послужи като “червен флаг” за лекуващите лекари за скрининг на латентни рискови фактори за ССЗ. Чрез едновременното менажиране както на рисковите фактори за артрит, така и за ССЗ има потенциал за подобряване на прогнозата и за двете състояния.

1.2. Атеросклероза и ендотелна дисфункция

Атеросклерозата като основен компонент на ССЗ споделя общи патогенетични механизми с хроничното възпаление при ПсА. Струпването на макрофаги, ендотелната дисфункция, изчерпването на ендотелните прогениторни клетки, повишените нива на С-реактивен протеин (CRP) и интерцелуларната адхезионна молекула 1 (ICAM-1),

оксидативния стрес, toll-like рецепторното сигнализиране, образуването на инфламазомния нуклеотид-свързващ олигомерен домейн-подобен рецепторен протеин 3 (NLRP-3) и продукцията на про-възпалителни цитокини, като тумор некрозис фактор алфа (TNF- α), интерлевкин (IL)-1 β , IL-6, IL-17, TNF-подобен цитокин 1A са някои от механизмите, участващи в атерогенния процес [72–74]. Съществуват данни, че болните с ПсА имат ускорено образуване на коронарни плаки в сравнение със здравите лица, независимо от наличието или липсата на метаболитно заболяване (пациентите с метаболитен синдром и тези без метаболитен синдром имат сходни по вид плаки). Активността на заболяването, нивото на CRP и плазмената глюкоза, продължителността на заболяването са независими предиктори за по-голяма тежест на плаките [75,76].

Ендотелната функция е нарушена при ПсА дори при липса на конвенционални рискови фактори [77]. Най-често използваната неинвазивна методика за оценка на ендотелната съдова функция - процентът на медираната от кръвния ток дилатация (FMD) е значително по-малък при болни с ПсА и РА, отколкото при здрави лица. Средната ИМТ също е по-голяма при възпалителни артритропатии, което доказва връзката между възпалението и атеросклерозата, и подчертава тихия, но активен системен процес, засягащ сърдечно-съдовата система [78]. По данни от проучвания, ИМТ при ПсА е независим фактор, свързан с болестната активност и гръбначното засягане, но не и с периферния артрит и конвенционалните рискови фактори за атеросклероза [79]. Пациентите с ПсА могат да имат повишена ригидност на камерната и артериалната стена, водещо до диастолна дисфункция, дори без наличие на левокамерно ремоделиране [80].

1.3. Молекулярна и имунна регулация при сърдечносъдови заболявания

Установено е, че при хроничната исхемична сърдечна недостатъчност, основна патогенетична роля имат провъзпалителните и анти-ангиогенни CD4 + Foxp3 + T регулаторни клетки (Tregs), посредством имунна активация и стимулиране на патологичното левокамерно ремоделиране. В хода на патологичните процеси на хипертрофия, фиброза и тъканна неоваскуларизация се наблюдава експанзия и пролиферация на дисфункционални Tregs с про-възпалителни характеристики, дефицитен имunosупресивен капацитет и повишени анти-ангиогенни ефекти. Неоваскуларизацията се опосредства както от TNF-рецептор-1-зависими ефекти върху

ендотелиума, така и от Treg-медираната регулация, оказваща влияние върху мобилизацията и набирането на циркулиращи ангиогенни клетки [81]. Морфологичните промени, които се наблюдават в кръвоносните съдове на засегнати от псориатичен артрит стави внушават наличието на дисрегулирана ангиогенеза, водеща до образуване на незрели съдове [82].

Сигналните пътища, индуцирани от про-възпалителния цитокин TNF- α играят ключова роля в клетъчните отговори на възпаление и увреда. Персистиращото активиране на TNF- α - сигналните пътища има увреждащ ефект върху тъканите чрез индуциране на хроничен възпалителен отговор и може да допринесе за васкуларна дисфункция, артериална хипертония, развитие и прогресиране на атеросклероза, както и за сърдечно ремоделиране [83].

Серумните нива на васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) и матриксна металопротеиназа 3 (MMP 3) са повишени при ПсА [84]. VEGF може да влоши атеросклерозата чрез повишаване на пропускливостта на съда за LDL [85]. Металопротеиназите играят ключова роля при сърдечно-съдовото ремоделиране, образуването на атеросклеротични плаки и при създаването на нестабилност на плаките, при миграцията на гладко-мускулните клетки на кръвоносните съдове и рестеноза, които водят до коронарна болест на сърцето [35].

1.3.1. Интерлевкини

Th17 и IL-17 играят важна роля предимно в имунната защита срещу извънклетъчните бактериални и гъбичкови инфекции. Освен това, има убедителни доказателства за участието на Th17 - линията при автоимунни и възпалителни заболявания [86]. IL-17 би могъл да съчетава както про-атерогенни, така и антиатерогенни ефекти [87]. Дисрегулацията и трансформирането на Tregs в продуциращи IL-17 поддържа възпалителния процес, характеризиращ заболяването. Това преобразуване, което е медирано от IL-22, е важна концепция в патофизиологията на псориазиса - процес, който може да бъде повлиян чрез анти-TNF терапия [83,88].

Интерлевкин-1 (IL-1) е прототипният провъзпалителен цитокин. Той има важна роля и при атеросклероза, остър миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност. IL-1 стимулира образуването на атеросклеротични плаки, улеснява прогресирането и усложняването им.

Значителен обем доказателства потвърждават ролята на IL-1 в патофизиологията на ССЗ. В съответствие на това, блокирането на IL-1 намалява рецидивите на сърдечно-съдови събития, индуцирани от атеросклероза, при пациенти с предходен МИ и повишен CRP [89].

Хроничната свръхпродукция на IL-6 също играе роля в развитието на ССЗ. Но тъй като за ПсА главен принос има IL-6 - независимия вроден имуен механизъм, ролята на IL-6 в патогенезата на ПсА не е критична, което може да обясни защо анти-IL-6 терапията с Тоцилизумаб е неефективна [90].

CRP е острофазов протеин, синтезиран от хепатоцитите в отговор на про-възпалителни цитокини, който играе важна роля в каскадата на комплемента, апоптозата, фагоцитозата, освобождаването на NO и цитокиновата продукция, по-конкретно на IL-6 и TNF- α . Нива по-високи от 10 mg/L се свързват с над 4% риск от развитие на фатално ССЗ в рамките на 10 години [91].

NLRP3 инфлазомата е ключов участник и инициатор във вродения имуен отговор, която след активиране може да индуцира секрецията на про-възпалителни цитокини (т.е., IL-1 β , IL-18) или да причини пироптоза чрез активация на каспаза-1. Участието на NLRP3 инфлазомата в патологичния процес на атеросклероза, исхемично/реперфузионно увреждане и други неисхемични сърдечни заболявания е привлякло фокуса на внимание [92]. Експресията на NLRP3 в биопсии от псориаатична плака е значително повишена и е свързана с натрупването на IL-1 β и каспаза-1 [93].

1.3.2. Клетъчни взаимодействия

Артритът се характеризира със сложно взаимодействие на клетъчни и молекулярни събития, които допринасят за патофизиологията на заболяването. Сред тях ролята на различни имунни клетки, включително макрофаги, тромбоцити и неутрофили, е от особен интерес. Тези клетки не само допринасят за възпалителната среда, характерна за артрит, но също така играят решаваща роля в процеса на отделяне на EG.

Тромбоцитите, традиционно известни с ролята си в хемостазата, също са замесени в хроничните възпалителни процеси. В състояние на хиперкоагулация, често обусловено от хронично възпаление, има прекомерно активиране на коагулационната каскада, съчетано с хронично инхибиране на антикоагулационните и фибринолитичните пътища. В това състояние, те могат да допринесат за възпаление чрез освобождаване на провъзпалителни

медиатори, създавайки последователност от процеси, която допълнително изостря възпалителния отговор. Взаимодействието на тромбоцитите с ендотела, опосредствано от селектини и други адхезионни молекули, също е критично за набирането и активирането на имунните клетки. Този процес, известен като маргинация, играе съществена роля при възпалението. Тези клетъчни взаимодействия могат да регулират имунните отговори, като допълнително съдействат за хроничното възпаление, обичайно наблюдавано при артрит и сърдечно-съдови заболявания [94,95]. Макрофагите, като ключови имунни клетки, играят значителна роля в патогенезата на възпалителните ставни заболявания и допринасят за процеса на отделяне на EG и ендотелна дисфункция. Макрофагите инфилтрират синовията и се активират, освобождавайки провъзпалителни цитокини като TNF- α и IL-1 β . Тези цитокини спомагат за разграждането на EG. Загубата на EG разкрива подлежащите ендотелни клетки и техните адхезионни молекули, улеснявайки адхезията и трансмиграцията на левкоцити, включително макрофаги, във възпалените стави. Освен това, самите макрофаги могат директно да допринесат за отделянето на EG чрез освобождаване на MMPs, включително MMP-2 и MMP-9, които разграждат EG компонентите. Това нарушаване на целостта на EG и последващата ендотелна дисфункция допълнително изострят възпалителния процес и допринасят за патофизиологията на CVD. [96–99].

1.4. Потенцирано увреждане на съдовете

1.4.1. Ефект от метаболитни нарушения

Метаболитен синдром се наблюдава при до 50% от пациентите с ПсА, което го прави едно от най-честите съпътстващи заболявания [100]. Доказателствата, свързващи консумацията на богати на въглехидрати храни (особено подсладени със захар, рафинирани въглехидрати) със ССЗ, непрекъснато се увеличават [101]. Този прием на преработени въглехидрати има неблагоприятен ефект върху захарния и липидния профил, създаващи предпоставка за метаболитен синдром, диабет и коронарна болест на сърцето [102]. Поради това, диетата трябва да бъде правилно изградена и адаптирана, тъй като може да влоши метаболитния профил.

1.4.2. Ендотелно увреждане

Увреждането на гликокаликса, при хипергликемия или от възпалителни молекули като CRP и TNF- α е първата, но значима стъпка в провокирането на ендотелна дисфункция [103–105]. Гликокаликсът е критична платформа за сигнализиране, която определя съдбата на ендотелните клетки и процеса на атеросклероза, като медира освобождаването на NO, повлиява съдовата пропускливост и съдържа широк спектър от антикоагулантни протеини [106,107]. Моделът за ролята на гликокаликса като бариера за левкоцитно-ендотелна адхезия,

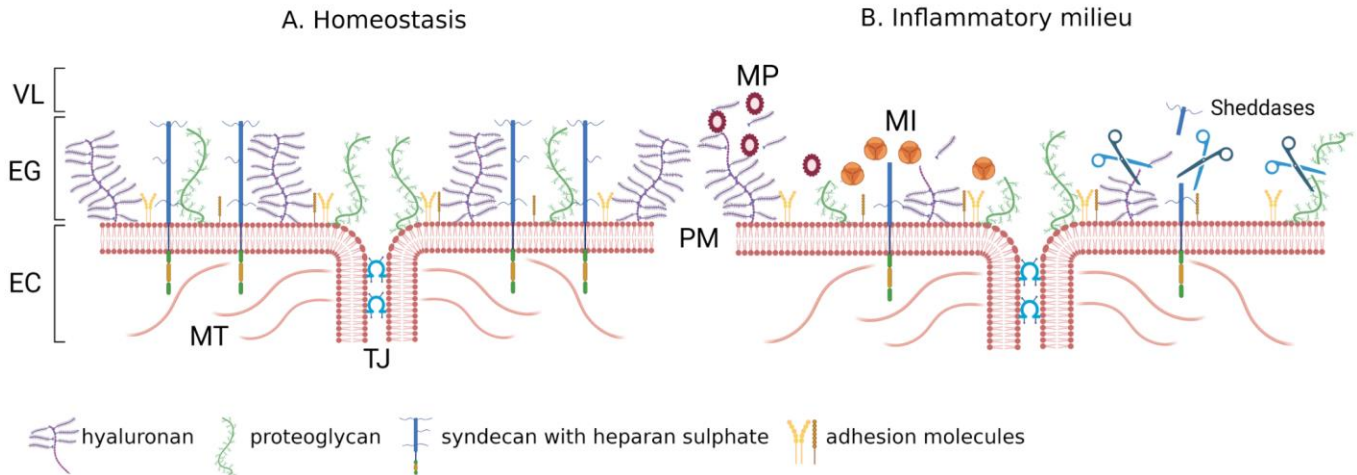
при която увредения гликокаликс експресира адхезионни молекули на повърхността на ендотела и стимулира адхезията на имунните клетки има интригуващи приложения [108]. Свърхреакцията на имунната система в патогенезата на ПсА, предизвикана от травма и теоретичния „дълбок феномен на Кьобнер” могат да повлияят върху изявата на псориазис [109]. Могат ли тези механизми да действат паралелно, усилвайки увреждането на съдовата стена? (Фигура 2)



Фигура 2. Механизъм на потенцирана съдова увреда при псориазис/псориатичен артрит. Разрушаването на ендотелния гликокаликс от възпалителната среда и/или метаболити води до експресиране на адхезионни молекули на клетъчната повърхност. Това дава възможност за включването на повишен, свърхрегулиран имуен отговор, който способства ендотелната увреда и повишава съдовата пропускливост към клетки, медиатори и липопротеини.

1.5. Уронване на гликокаликс при възпалителни процеси

При патологични състояния като системна хронична среда при IA, EG може да претърпи разграждане, процес, известен като уронване. Това води до загуба на хомеостатичните защитни функции и допринася за съдова дисфункция (Фигура 3).



Фигура 3. Подробно изображение на ендотелната клетъчна мембрана с прикрепен гликокаликс при различни условия. Панел А: Хомеостатично състояние. Мембраната на ендотелната клетка е показана с интактен гликокаликс. Експресията на адхезионни молекули като PECAM-1, ICAM-1 и VCAM-1 е минимален, отразявайки ниското ниво на клетъчни взаимодействия в това състояние. Панел В: възпалителна среда при артрит. Ендотелният гликокаликс е под въздействието на възпалителни медиатори като С-реактивен протеин и тумор некрозис фактор, матрикс металопротеинази и шеддази. Тези фактори допринасят за уронването на гликокаликса, което води до увеличаване в експресията на адхезионни молекули. Повреденият гликокаликс е с нарушена структура и плътност, което показва загуба на защитната му функция и повишена уязвимост на ендотела. VL, лумен на съда; EG, ендотелен гликокаликс; EC, ендотелни клетки; MT, микротубули; TJ, tight junction; PM, фосфолипидна ендотелна клетъчна мембрана; MP, микрочастици; MI, медиатори на възпалението;

1.5.1. Активиране на шедази и излагане на адхезионни молекули

Отделянето на EG при ВСЗ е сложен процес, включващ различни ензими, известни като „шедази“ [110]. Шеддазите са група от ензими, които улесняват отделянето на протеини на клетъчната повърхност, играят решаваща роля в регулирането на EG. Тези ензими, които включват MMP, семейство А дезинтегрин и металопротеиназа (ADAM), хепараназа и хиалуронидаза, са отговорни за разцепването на основните протеини и разграждането на EG [111,112]. Активността на шеддазите често се регулира нагоре при възпалителни състояния, което води до повишено отделяне на EG. Например, известно е, че хепараназата и хиалуронидазата, ключови шедази, се регулират нагоре при ВСЗ и допринасят за разграждането на EG [113].

ADAMs и MMPs са протеолитични ензими, способни да разцепват и разграждат макромолекулите, съставляващи гликокаликса. ADAMs, по-специално ADAM17, са замесени в отделянето на EG чрез тяхната способност да разцепват EG компоненти като синдекани и хиалуронан синтаза 2 (HAS2), което води до разрушаване на структурата на EG. ADAM17, известен също като тумор некрозис фактор-алфа конвертиращ ензим (TACE), е ключов член на семейството ADAM, участващ в отделянето на протеини и гликопротеини на клетъчната повърхност [114]. Неговото активиране и последващата протеолитична активност допринасят за отделянето на EG компоненти, компрометирайки целостта и функцията на EG. Съществуват данни, че MMP, като MMP-2 и MMP-9, разграждат компонентите на EG и допринасят за отделяне на гликокаликс при различни патологични състояния. Повишената активност на MMP в отговор на възпаление и оксидативен стрес може да доведе до деструкция на EG и увреждане на ендотелната функция. Нарушаването на регулацията на ADAM и MMP при отделяне на гликокаликс е свързано с ендотелна дисфункция, повишена съдова пропускливост и възпаление [96]. Този процес води до излагане на адхезионни молекули и освобождаване на хемокини, усилване на левкоцитна адхезия и екстравазация, ключови стъпки в началото на атеросклерозата [115].

Хепараназата (HPSE) и хиалуронидазата (HYAL) са ключови шедази, които се регулират нагоре при ВСЗ и допринасят за разграждането на EG [116,117]. Този процес води

до излагане на адхезионни молекули и освобождаване на хемокини, насърчаване на левкоцитна адхезия и екстравазация, ключови стъпки в началото на атеросклерозата [96]. Адхезионни молекули, като селектини и интегрини, също са въввлечени в процеса на отделяне на EG. Тези молекули медиират адхезията и трансмиграцията на левкоцитите през ендотела, процес, който може да доведе до разграждане на EG. Излагането на адхезионни молекули след отделяне на EG може да насърчи по-нататъшна адхезия на левкоцити, създавайки порочен кръг от възпаление и разграждане на EG [112,116].

1.5.2. Взаимодействие със системата на комплемента

C3a и C5a са важни компоненти от системата на комплемента, част от имунната система, участваща във възпалението и имунните реакции. В контекста на ВСЗ, C3a и C5a играят значителна роля в патофизиологията и прогресията на заболяването, допринасяйки за възпалителните процеси и имунната дисрегулация. Те могат да стимулират производството на MMP и други протеолитични ензими, които допринасят за разграждането на хрущяла [117,118]. Доказано е, че активирането на този конкретен компонент на системата на комплемента предизвиква отделяне на EG. Свързвайки се със съответните рецептори на ендотелните клетки, задействат вътреклетъчни сигнални пътища, които водят до активиране на ензими, отговорни за разграждането на EG, като хепараназа и хиалуронидаза.

Освен това комплексът за атака на мембраната (MAC), крайният продукт от активирането на комплемента, може да причини директно увреждане на ендотела и да допринесе за отделяне на EG. Следователно, активирането на комплемента и отделянето на EG представляват взаимосвързани процеси в патогенезата на ВСЗ и други възпалителни състояния [119].

1.5.3. Последици от деградацията на гликокаликса

Синдеканите са семейство трансмембранни протеоглици, които съставляват основен компонент на EG. Те играят решаваща роля в поддържането на структурната цялост на EG и посредничеството на различните му функции. Синдеканите се състоят от основен протеин с ковалентно свързани хепаран сулфатни вериги, които допринасят за

отрицателния заряд и хидратацията на EG, като по този начин влияят върху неговата бариерна функция и взаимодействие с циркулиращите клетки и молекули. Отделянето на синдекани от EG е ключово събитие, което допринася за разграждането на гликокаликса и последващата поява на възпаление и съдови заболявания. Този процес на отделяне се медира основно от шеддази, като хепараназа и ММР, които разцепват основния протеин на синдекан и освобождават ектодомейните в кръвообращението [59,120].

Интересното е, че тези отделени синдеканови ектодомейни не са просто странични продукти от разграждането на EG, но могат сами да действат като ефекторни молекули. Установено е, че модулират различни биологични процеси, включително възпаление, коагулация и съдова пропускливост. Например отделените синдекан-1 ектодомейни могат да се свържат с възпалителни цитокини и хемокини, като по този начин модулират тяхната бионаличност и активност. Те могат също така да взаимодействат с растежни и коагулационни фактори, влияейки върху клетъчната пролиферация, възстановяването на тъканите и кръвосъсирването [121].

Катепсинът, лизозомна цистеинова протеаза, е замесен в патогенезата на ВСЗ. Известно е, че участва в разграждането на извънклетъчните матриксни протеини и е свръхекспресиран в синовиалните фибробласти, клетките, които покриват ставите. Смята се, че тази свръхекспресия допринася за увреждането на ставите, наблюдавано при тези състояния, като спомага за разграждането на хрущяла и костта [122]. В допълнение към ролята му в разграждането на ставната тъкан, проучванията внушават, че катепсинът може също да участва в отделянето на EG, защитен слой на повърхността на ендотелните клетки. Въпреки че точните механизми все още се изясняват, се смята, че катепсинът може да допринесе за отделянето на гликокаликса чрез разграждане на неговите протеинови компоненти, което води до загуба на цялост и функция [123].

1.6. Медиатори на възпаление и динамика на микротубулите

Микротубулите, като интегрални компоненти на клетъчния цитоскелет, са замесени в безброй клетъчни функции, включващи клетъчно делене, вътреклетъчен транспорт и поддържане на клетъчната структура и подвижност. Тяхната важност става особено

изразено в контекста на ВСЗ, където те играят основна роля в миграцията и активирането на имунните клетки.

1.6.1. Микротубули: Роля в клетъчните функции и болестните процеси

Хемотаксисът на левкоцитите, основните медиатори на имунния отговор, силно зависи от микротубулите. Поляризацията на тези клетки и тяхната последваща миграция към местата на възпаление зависи от преориентирането на центъра за организиране на микротубулите. Това преориентиране улеснява насочената секреция на възпалителни медиатори, като по този начин модулира имунния отговор. Освен това, динамиката на микротубулите е средство за регулиране на твърдостта на ендотелните клетки. Тези клетки претърпяват обширни морфологични промени по време на ангиогенезата, процес, който е неразделна част от прогресията на атеросклерозата, и е важна насока за лечението. Атеросклеротичните плаки често се характеризират с аберантна ангиогенеза, процес, управляван от сложния баланс между микротубулната полимеризация и деполимеризация. Разрушаването на динамиката на микротубулите в ендотелните клетки е свързано с индуцирането на провъзпалително състояние и повишена адхезия на левкоцитите, критична стъпка в началото на атеросклерозата. По този начин ролята на микротубулите се простира отвъд структурната функция, оказвайки влияние върху ключови клетъчни процеси и прогресията на заболяването [124,125].

1.6.2. Гликокаликс-микротубулни взаимодействия: сигнални и клетъчни процеси

EG служи като решаващ интерфейс за поддържане на съдовата хомеостаза. Все повече се утвърждава схващането, че EG може да сигнализира към вътрешността на клетката и да влияе на организацията и динамиката на микротубулите, които са ключови компоненти на цитоскелета. EG може да модулира поведението на микротубулите чрез различни сигнални пътища. Например, силите на напрежение на EG, могат да активират интегрини, които от своя страна са способни да стимулират Rho GTPases като RhoA и Rac1. Тези молекули регулират стабилността и динамиката на микротубулите, като по този начин влияят върху формата на клетката, полярността и подвижността. Освен това, EG може да повлияе на активността на протеини, свързани с микротубули (MAP), които да

стабилизируют или дестабилизируют микротубулите. Освен това, EG може също да повлияе на активността на ендотелната синтаза на азотен оксид (eNOS), която произвежда азотен оксид (NO), молекула, за която е известно, че влияе върху динамиката на микротубулите. NO може да нитрозира тубулина, градивния елемент на микротубулите, което води до промени в стабилността на микротубулите. Следователно, чрез тези и потенциално други механизми, EG може да сигнализира микротубулите и да повлияе на тяхната организация и динамика, като по този начин въздейства върху различни клетъчни процеси, като промени във формата на клетката, миграция и отговор на механични сили. Въпреки това, точните механизми на EG-микротубулни пресичания все още не са напълно разбрани и претърпяват активно изследване [126,127].

Механотрансдукцията от EG е процес на преобразуване на механични стимули в биохимични сигнали. Тази механотрансдукция е особено важна в контекста на напрежението на срязване, сила, упражнявана от кръвния поток върху ендотелните клетки, покриващи кръвоносните съдове. EG, особено неговият компонент хепаран сулфат (HS), действа като механопредавател, предавайки сигналите за напрежение на срязване към ендотелните клетки. Този процес на механотрансдукция регулира различни клетъчни функции, включително експресията на ангиопоедин-2 (Ang-2), ключов медиатор на съдово заболяване. Разцепването на HS от EG уврежда свързаното със стреса на срязване AMPK/FoxO1 сигнализиране, което води до повишена експресия на Ang-2. Това откритие предполага, че разрушаването на EG, по-специално разцепването на HS, може да промени процеса на механотрансдукция, което води до нерегулирани клетъчни отговори, като повишена експресия на Ang-2. Този процес може потенциално да допринесе за патогенезата на сепсис и други съдови заболявания. Плазмените нива на HS, като маркер за разграждане на EG, достигат връх преди плазмените нива на Ang-2 както при деца, така и при мишки със сепсис. Това наблюдение предполага времева връзка между увреждането на EG и последващото повишаване на регулацията на Ang-2, като допълнително подчертава потенциалната механична връзка между увреждането на EG и прогресията на съдовото заболяване [128,129].

1.6.3. Роля на възпалението

При ВСЗ е доказана повишена регулация и свръхекспресия на TNF- α от различни типове клетки като макрофаги, миелоидни клетки, Т и В лимфоцити, наред с други, които модулират развитието на заболяването чрез различни механизми [83]. TNF- α е решаващ участник в иницирането на множество молекулярни каскади, както и в поддържането на системно хронично възпаление. От особен интерес е упражняването на директни ефекти от страна на този цитокин върху клетъчните микротубули и динамиката на EG. Той има пряко въздействие върху динамиката на клетъчните микротубули и извънклетъчния матрикс, включително върху разграждането на EG, индуцирането на дестабилизация на цитоскелета и образуването на междуклетъчни празнини [103,130]. Повишени нива на остеопротегерин (OPG), член на суперфамилията на TNF рецепторите, се откриват в серуми от пациенти с ВСЗ [131,132]. В миналото OPG е представян като антирезорбтивен цитокин, но сега е доказана неговата функция в патофизиологията на съдови, туморни и имунни заболявания. EG и други екстрацелуларни и съдови компоненти като синдекан-1, комплекс фактор на фон Вилебранд/фактор VIII, хепарин, RANKL, гликозаминогликани и протеоглики могат да действат като лиганди за OPG и да потенцират клетъчната адхезия и миграция. Участва активно в регулирането на костния метаболизъм и иницирането и прогресирането на атеросклерозата. Повишените циркулаторни нива на OPG са независимо положително свързани с високо ниво на калций в артериите и субклинична атеросклероза [133,134].

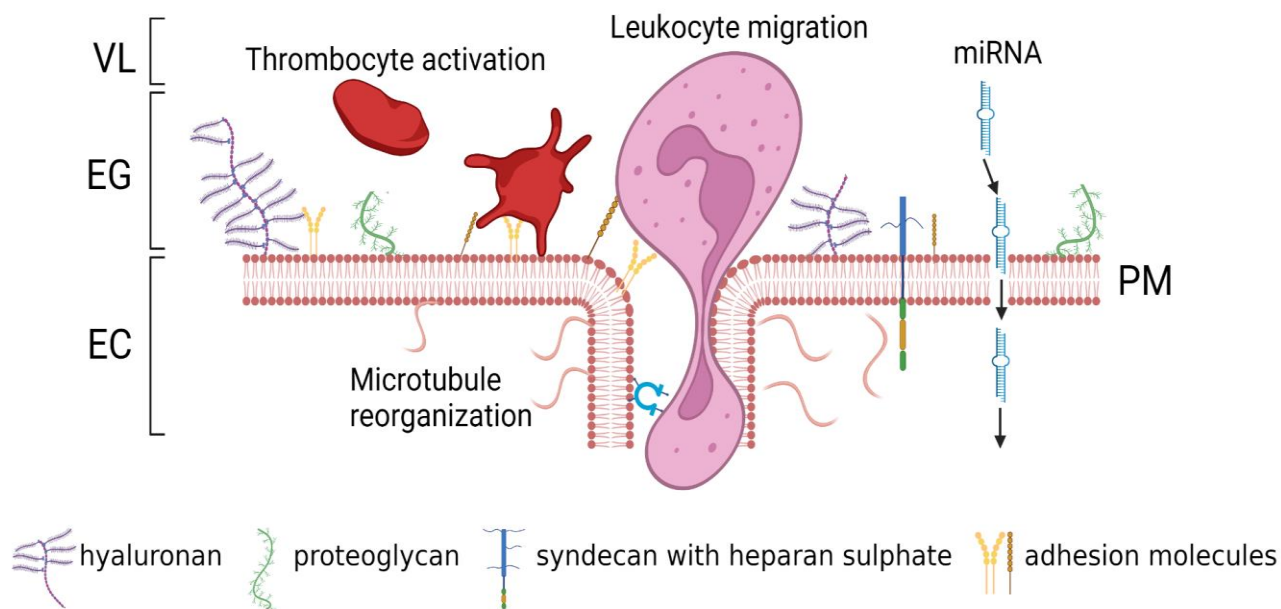
CRP е прототипен маркер на възпалението и е замесен в директното медиране на усвояването на липидите, активирането на комплемента, експресията на адхезионни молекули, моноцитната инфилтрация, инхибирането на NO, ендотелната дисфункция и атерогенезата [135]. CRP има широко клинично приложение в ревматологията като важен биомаркер за проследяване на активността на заболяването и терапевтичните резултати [136]. Наблюдавано е, че CRP в зависимост от нивата му уврежда структурната и функционалната цялост на EG, предизвиквайки ендотелна дисфункция [104]. Повишени компоненти на EG, предполагащи отделяне на хиалуронан, синдекан и хепаран сулфат, са открити в корелация със серумните нива на IL-6 и CRP при сепсис. Въпреки че в случая се касае за бактериална етиология, активирането на подобни възпалителни пътища може да бъде екстраполирано [137]. CRP също да се свързва с липопротеините с ниска плътност

(LDL) и играе роля в развитието на атеросклероза чрез повишаване на ендоцитозата на LDL от макрофагите в артериалната стена, което води до образуването на пенести клетки, отличителен белег на атеросклеротичните плаки [138]. Инфламазомата NLRP3 е мулти-протеинов комплексен компонент на вродената имунна система и е замесен в патогенезата на ВСЗ. Активирането на инфламазомата NLRP3 води до освобождаване на провъзпалителни цитокини като IL-1 β и IL-18, допринасяйки за хронично възпаление при тези състояния. Повишена експресия на NLRP3 и активиране на инфламазомата са наблюдавани в синовиалната и кожните лезии при псориазис с ПсА [139,140]. В контекста на атеросклерозата, активирането на NLRP3 инфлазома в макрофагите и ендотелните клетки допринася за образуването и прогресията на плака. Активирането на инфламазомата NLRP3 само по себе си води до повишено производство на провъзпалителни цитокини и хемокини, усилвайки адхезията и екстравазацията на левкоцитите и нарушавайки контрактилитета и междуклетъчните връзки. Тези процеси водят до ендотелна дисфункция. В допълнение, активирането на инфлазома NLRP3 води до пироптоза, форма на възпалителна клетъчна смърт, което допълнително допринася за нестабилността на плаката и риска от руптура на плака [141].

1.7. микроРНК

В научната литература са събрани все повече доказателства, че епигенетичните механизми, в частност тези с участието на микро рибонуклеинови киселини (миРНК), са замесени в патофизиологичните процеси, лежащи в основата както на ВСЗ, така и на ССЗ. миРНК се очертават не само като обещаващи биомаркери за изява на заболяването, активността, прогресията и терапевтичния отговор, но и като основни регулатори в междуклетъчната комуникационна мрежа, показващи хормоноподобни действия [142–144]. Въпреки това, точните транспортни механизми, чрез които миРНК преминават през клетъчната мембрана, остават неясни. Съществуват няколко теории, включително ендоцитоза на липиди, фагоцитоза, директно сливане на мембрани, toll-like или специфични миРНК рецептори [145]. При физиологични условия, съдържащите сиалова киселина гликопротеини на EG и неговите анионни ефекти възпрепятстват преминаването на екзогенни нуклеинови киселини [146]. Може да се спекулира, че уронването на EG, предизвикано от възпаление, е в състояние да ескалира транспорта и експресията на миРНК.

Дори след коригиране на традиционните рискови фактори, миРНК панел в плазмата демонстрира висок процент на прогнозиране за разпространението на калций в коронарната артерия при РА, което показва пряка роля на миРНК при сърдечно-съдовите усложнения на РА. миРНК участват в сложни молекулярни вериги, които влияят върху патологията на заболяването. Променената експресия на миРНК в специфична тъкан при болестно състояние може да предизвика системни увреждащи ефекти, като по този начин обуславя съпътстващи заболявания [147]. миРНК регулират производството на про-възпалителни цитокини като TNF- α и IL-1 β . Това може да допринесе за сърдечно-съдовата патология чрез потенциране на ендотелна дисфункция, съдово възпаление и атерогенеза (Фигура 4). В експериментални модели е доказано, че инхибирането на TNF- α предотвратява специфичната регулация на миРНК и впоследствие подобрява вазо-релаксацията, внушаващо огромния терапевтичен потенциал в насока към пътищата на миРНК [148]. Освен това е доказано, че високо-интензивно физическо натоварване през интервали предизвиква промени в EG и свързаните с тях миРНК, което може да служи като средство за наблюдение на ранните васкуло-протективни адаптации към физическа активност [149].



Фигура 4. Последници от уронването на гликокаликса на ендотелната клетка върху функцията и клетъчните взаимодействия. Разграждането на гликокаликса води до реорганизация на микротубулите в ендотелните клетки, което от своя страна причинява нарушаване на целостта на връзката. Това улеснява повишената адхезия и миграция на

левкоцитите, и активирането на тромбоцитите и подобрен микроРНК трафик. Тези промени във функцията на ендотелните клетки и клетъчните взаимодействия са ключови предшестващи фактори за развитието на атеросклероза, подчертавайки критичната роля на ендотелния гликокаликс за съдовото здраве. VL, лумен на съда; EG, ендотелен гликокаликс; EC, ендотелни клетки; PM, фосфолипидна ендотелна клетка мембрана;

1.8. Нарушения в липидния метаболизъм

При пациенти с ВСЗ са наблюдавани промени в липидните профили, включително повишени серумни нива на общия холестерол, липопротеините с ниска плътност (LDL) и триглицеридите (TG), както и понижени нива на липопротеините с висока плътност (HDL). Смята се, че тези липидни аномалии са резултат от хронично възпаление, имунна дисрегулация и системни ефекти на заболяванията. Нарушаването на регулацията на липидния метаболизъм при ВСЗ може да има значителни последици за сърдечно-съдовото здраве. Повишените нива на LDL холестерола и триглицеридите, в комбинация с намалените нива на HDL холестерола, допринасят за развитието на атеросклероза, и се считат за основен сърдечно-съдов рисков фактор. Освен това, наличието на хронично възпаление при ВСЗ може допълнително да влоши отклоненията в липидния статус и да потенцира ендотелната дисфункция, оксидативния стрес и образуването на плака. Нерегулираният липиден метаболизъм при ВСЗ е свързан не само със сърдечно-съдовия риск, но също така влияе върху активността и прогресията на заболяването. Липидни медиатори, като провъзпалителни цитокини и ейкозаноиди, получени от арахидонова киселина, играят роля във възпалителните процеси, лежащи в основата на ВСЗ. Нарушеният липиден метаболизъм може да продължи възпалителния отговор, водещ до увреждане на ставите и прогресиране на заболяването [150].

Проучването на взаимодействието между нарушения липиден метаболизъм и ВСЗ може да осигури ценна представа за механизмите, движещи както ставната патология, така и сърдечно-съдовите усложнения, свързани с тези състояния. Неговото въздействие върху EG е изследвано. Показано е, че предизвиканите от смутения поток промени в компонентите на EG корелират с хетерогенността в клетъчното усвояване на окисления LDL и могат да инициират поведение на про-атеросклеротични ендотелни клетки. Липсата на EG в клетки, съдържащи цитоплазмен окислен LDL, показва връзка между

разграждането на EG и интернализацията на окислен LDL. Тези открития предполагат, че дисрегулацията на липидния метаболизъм и нарушеният поток могат да допринесат за EG дисфункция, насърчавайки започването и прогресията на атеросклерозата [151,152]. Окислените LDL се свързват с лектин-подобен рецептор (LOX-1) в ендотелните клетки, задействайки сигнални пътища, участващи в синтеза на хемокини и клетъчни адхезионни молекули. В допълнение, scavenger рецепторът CD36 от клас В медира усвояването и разграждането на окисления LDL от макрофагите, трансформирайки ги в пенести клетки, отличителен белег на образуването на атеросклеротични плаки [153]. Доказано е, че TNF повишава експресията на LOX-1 в ендотелните клетки, повишавайки усвояването на окислен LDL [154]. Разбирането на сложното взаимодействие между липидния метаболизъм, интегритета на EG и атеросклерозата може да осигури ценна представа за механизмите, лежащи в основата на ССЗ и ИА. Необходими са допълнителни изследвания, за да се изследват точните механизми, чрез които дисрегулацията на липиден метаболизъм влияе върху функцията на EG и прогресията на атеросклерозата.

1.9. Микрочастици

1.9.1. Произход, състав и функции

Друг ключов „участник“, който може да играе критична роля в патогенетичния процес на атеросклерозата, са микрочастиците (MP) [155]. MPs са подобни на везикули мембранни фрагменти от клетъчната мембрана, с размери от 0,1 до 1,0 μm , освободени след апоптоза или клетъчно активиране на много видове клетки, включително левкоцити, тромбоцити, ендотел, еритроцити. MP могат да се открият в плазма, кръв и др. Те експресират различни молекули, които предоставят информация за произхода на техните родоначални клетки и могат също така да експресират други маркери за клетъчно активиране [156].

По-голямата част от циркулиращите MP произхождат от тромбоцити и мегакариоцити, и имат множество рецептори на повърхността си. Най-силно експресираните повърхностни маркери са CD41, CD42b, CD41a, CD61, CD62P и AA. Те влияят върху възпалението, тромбозата, имуно-регулацията и предаването на биологична информация, главно поради съдържанието на мРНК и биоактивни липиди чрез сливане или интернализация с клетки-мишени и цитоплазмен и мембранен протеин от

тромбоцитите [157]. MPs са способни да регулират разнообразна серия от събития, които водят до клетъчна пролиферация, ангиогенеза, имунен отговор и коагулация [158,159].

1.9.2. Микрочастици и атеросклероза: Образуване на атеросклеротични плаки

MPs имат способността да регулират цитокините и междуклетъчната експресия на VCAM-1, индуцирана миграция на левкоцитите към съдовата стена, което на свой ред води до задействане на образуването на атеросклеротични плаки [160]. Освен това MPs медирират възпалението чрез намаляване на нивата на NO [161]. MPs допринасят за адхезията на тромбоцитите върху субендотелния матрикс. Освен това, те активират разделение на гладката мускулатура и активиране на тромбоцитите и ендотелните клетки чрез активиране на биоактивни липиди, което е свързано с производство на цитокини и тъканни фактори [162]. Друг важен аспект за участието на MPs в атеросклеротичния процес е доказаното им присъствие в атеросклеротичните плаки [163]. Маркери васкуларна адхезионна молекула-1 (VCAM-1), интерцелуларна адхезионна молекула-1 (ICAM-1), VE-кадхерин (CD144), PECAM-1 (адхезионна молекула на тромбоцити и ендотелни клетки 1/ CD31), α_v интегрин, ендоглин (CD105), меланомна ендотелна адхезионна молекула (MCAM) (CD146), VEGF (васкуларен ендотелен растежен фактор) рецептор 2, von Willebrand фактор, E-селектин и други. Много от тези маркери са или разтворими молекули, или маркери, които се експресират на клетъчната повърхност, и от тях може да се съди за целево увреждане на ендотелните MP, както и да отразяват степента на ендотелна дисфункция [158,164]. Szotowski et al. предоставят сигурни доказателства за връзката между образуването на реактивни кислородни видове (ROS) и производството на тъканен фактор. Инхибирането на производството на ROS се свързва с по-ниска експресия на тромбогенен EMP, подчертавайки положителната връзка между ROS и образуването на тромбогенен EMP [165]. Високите нива на ROS могат да нарушат редокс-баланса на клетките, причинявайки оксидативен стрес и разрушаване на интегритета на клетъчната мембрана, след което от мембраната се освобождават микрочастици, инициращи пълна апоптоза [166].

1.9.3. Микрочастици и артрит: Ендотелна дисфункция и сърдечно-съдов риск

MPs могат имат значително повишени нива в циркулацията при пациенти с възпалителни ревматични заболявания и се считат за фактори, играещи роля в патогенезата

на някои от тях [167]. Изследвана е положителната корелация между степента на активност на РА и нивата на MPs [168]. MPs в серуми на пациенти с ВСЗ могат да индуцират активиране на ендотелни клетки, главно тези в макроvasкулатурата. Този отговор се доказва от увеличаването на експресията на адхезионните молекули CD54 и CD102, производството на възпалителни медиатори като IL-6, CCL2 и CCL5 и от адхезията на моноцитите към тези клетки. Също индуцират значителни промени в структурата на ендотелните монослое, което намалява клетъчно-клетъчната адхезия, деполимеризира актиновите филаменти и предизвиква клетъчна смърт. Всички тези промени могат да допринесат за повишаване на ендотелната пропускливост, наблюдавана в отговора на MP, което води до инициране на образуването на атеросклеротичен процес [169].

Съществуват доказателства, подчертаващи основната роля на експресирания на повърхността на микрочастиците TNF- α , при модулиране на функцията на ендотелните клетки при пациенти с РА. MPs, изолирани от пациенти с РА, упражняват патологични ефекти върху ендотелните клетки чрез експесиран на повърхността TNF- α . Забележително е, че при приложение на инхибитор на TNF- α , който вероятно се свързва с и блокира действието на повърхностно-свързания TNF- α , това вредно въздействие върху ендотелните клетки се потиска значително. Това навежда на мисълта за наличието на механизъм за ендотелно увреждане, което се медира от MPs. Констатациите също така потвърждават ползите от анти-TNF терапия срещу ендотелното увреждане при болни с РА. Взаимодействията между MPs, ендотелни клетки, и възпалителната среда, особено при такива състояния като РА, представляват критична област на проучване. Освен това, тези констатации могат да увеличат познанията за разграждането на ендотелния гликокаликс, имащо централната роля в запазването на целостта на ендотела в условията на възпалителна атака. MPs могат да представляват връзка между автоимунните отговори и ендотелната дисфункция чрез експесиране на TNF α , промяна на ендотелната апоптоза и автофагия [170].

В насока изследване на ролята на MPs при ВСЗ е и проучване проведено от Sari et al. и то предоставя допълнителна информация по темата. Авторите измерват нивата на два специфични вида MPs, EMP и тромбоцитни микрочастици (PMP) при мъже с АС. Установени са повишени нива както на EMP, така и на PMPs, което показва потенциалното

участие на тези MPs в патогенезата на АС и евентуално на други ВСЗ. EMP са особено интригуващи, тъй като носят различни биоактивни молекули и се считат за маркери на ендотелна дисфункция. Тяхното присъствие в повишени количества е белег на увреждане или активиране на ендотела, което е ключово събитие в патогенезата на атеросклероза. От друга страна е известно, че RMP, като продукти на активирани или апоптотични тромбоцити, проявяват про-коагулантни свойства и могат да допринесат за хиперкоагулационно състояние, което допълнително усложнява сърдечно-съдовия рисков профил на пациентите с ВСЗ. Проучването също така отбелязва положителна корелация между нивата на EMP и активността на АС, което внушава, че мониторингът на нивата на EMP потенциално може да служи като маркер за активността на заболяването и сърдечно-съдовия риск при тези пациенти [171]. Успешното лечение с анти-TNF- α значително намалява циркулиращите MMP-3, MP, включително RMP и EMP, при пациенти с тежък псориазис [172–174]. Също така се наблюдават повишени нива на RMP при болни с псориазис без съпътстващо сърдечно-съдово заболяване. Тези нива са правопропорционални на степента на възпаление и тежестта на заболяването, и обуславят потенциална връзка между системното възпаление, наблюдавано при ВСЗ и повишения сърдечно-съдов риск [175]. Установено е също, че RMP оказват отрицателно въздействие върху EG и регулират надолу експресията на глипикан-1 и оклудин, които са решаващи играчи в поддържането на съдовата хомеостаза [176]. MP, носещи на повърхността си биоактивни молекули, играят възлова роля в междуклетъчната комуникационна мрежа, и повлияването на ендотелната функция в контекста на ВСЗ. MP предоставят обещаващи възможности за разкриване на сложните пътища, допринасящи за сърдечно-съдовата патология, и за разработване на потенциални нови терапевтични стратегии.

1.10. Клинични последици

Моделите за прогнозиране на риска, които отчитат традиционните рискови фактори за ССЗ, предполагат, че системното възпаление, присъщо на ВСЗ, а не специфичният тип артрит, е основният двигател на повишения риск от ССЗ при страдащите от тези заболявания [44]. Въпреки това, е важно да се отбележи, че проявата на ССЗ може да варира при различните типове ВСЗ, вероятно поради техните уникални патофизиологични характеристики. Болните с ПсА често имат метаболитен синдром, известен рисков фактор

за ССЗ, който се наблюдава по-рядко при пациенти с РА или АС [177]. Освен това, съпътстващата хиперурикемия, наблюдавана при болни с ПсА, може да има значителни последици за сърдечно-съдовото здраве. В животински модел е установено, че пикочната киселина индуцира процес, често свързан с ендотелната дисфункция и ССЗ. Едновременно с това, пикочната киселина също стимулира отделянето на EG, медирано от MMPs. Тези механизми в комбинация предопределят потенциален път, по който хиперурикемията увеличава сърдечно-съдовия риск, свързан с ПсА [178]. При ПсА е предложена интригуваща хипотеза, известна като феномен на Koebner, която е основана на разбирането, че посттравматичните събития могат да доведат до нова поява на кожен псориазис или артрит. Тази хипотеза може да бъде разширена до съдова травма, където първоначална увреда потенциално е в състояние да изостри процеса, чрез имунна хиперреакция в атеросклеротична лезия. Този процес може да доведе до ендотелна дисфункция и калцификасия. Тези твърдения са спекулативни, поради което са необходими допълнителни изследвания за потвърждаването на тази хипотеза и за по-доброто разбиране на нейните потенциални последици за сърдечно-съдовото здраве при пациенти с ПсА [179–181].

Увеитът, вътреочно възпалително състояние, обичайно асоциирано със СпА, е идентифициран като потенциален предиктор на свързано с атеросклероза ССЗ. Систематичен преглед и мета-анализ установяват, че увеитът повишава 1,49-кратно свързаните с атеросклероза ССЗ при пациенти с АС [182]. Връзката между АС и васкулит на големите съдове (LVV), като аортит, е тема на текущи изследвания. Аортитът, форма на LVV, включва възпаление на аортата и може да доведе до сериозни усложнения като аневризма или аортна дисекация. В контекста на АС тази връзка е особено значима, тъй като предполага потенциално припокриване в патофизиологичните механизми на тези състояния. Пациентите със СпА и LVV са по-млади и имат по-високи нива на CRP, което показва по-тежък възпалителен отговор [183]. Въпреки че връзката между ВСЗ и ССЗ е добре установена, специфичните патофизиологични промени, лежащи в основата на тази връзка при различните видове артрити, остава не напълно изяснена. Наблюдаваните вариации в сърдечно-съдовите прояви сред различните ВСЗ предполагат, че във всяко конкретно състояние участват уникални патофизиологични механизми. Необходими са допълнителни изследвания, за да се разберат напълно тези механизми и да се разработят

целенасочени стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с различни ВСЗ.

Оценката на риска от ССЗ е ключова стратегия при лечението на пациенти с ВСЗ. Конвенционалните алгоритми като Framingham и SCORE често подценяват риска при пациенти с РА, осигурявайки неоптимална стратификация на риска и следователно ограничавайки правилното клинично менажиране, особено при болните, категоризирани като имащи нисък до среден риск. Съобщава се, че някои образни методики за сърдечно-съдовата система са полезни при оценката на участието на ССЗ, както за скрининг, така и за диагностика и проследяване. Все още обаче не е ясно кои методи трябва да се използват за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с ВСЗ в клиничната практика, като се вземат предвид разходите и достъпа до тях [184].

1.10.1. Ефект на терапията

Хипотезата, че съществува взаимовръзка между сърдечно-съдовия статус и употребата на болесто-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) е подкрепена от множество проучвания. Популационно лонгитудинално кохортно проучване на Ogdie и съавтори, включващо пациенти с ПсА (N = 8706), псориазис (N = 138 424) и контроли (N = 81 573), целящо количествено определяне на риска от значими нежелани сърдечно-съдови събития показва, че рискът от тяхното развитие е по-голям при болни с ПсА, които не прилагат терапия с болесто-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) (HR 1.24, 95% CI 1.03 до 1.49); пациенти с псориазис без предписано БМАРЛ (HR 1.08, 95% CI 1.02 до 1.15) и пациенти с тежък псориазис (лекувани с БМАРЛ: HR 1.42, 95% CI 1.17 до 1.73) [185]. В проучвания на страдащи от тежък псориазис, системното противовъзпалително лечение с метотрексат или биологични агенти понижава ССЗ, в сравнение с пациентите, лекувани с други терапии [72,186]. Съвременното приложение на биологични агенти е свързано с намаляване на неблагоприятните сърдечно-съдови събития, но този ефект не се поддържа след преустановяване на биологичната терапия [186]. Анти-псориатичните биологични терапии неминуемо имат ползи за сърдечно-съдовата система, но точния механизъм на този техен ефект следва да бъде допълнително проучен [187]. Благоприятните ефекти от анти-TNF терапията върху риска от ССЗ отчасти се обясняват с промяната в

профила на липидите, но тези ефекти са само малки и налагат по-задълбочено проучване [188]. Garshick и съавтори не намират достатъчно доказателства за употреба на статини от тази група болни [189].

IL-17 може да има двояк - както протективен, така и активиращ ефект върху атеросклерозата, но началните данни от приложението на анти-IL17 терапията сочат, че риска от ССЗ не се увеличава в сравнение с плацебо или други класове биологични продукти, но резултатите трябва да се интерпретират с повишено внимание [87].

Thomsen и съавтори са провели курс на високо-интензивна тренировка през интервали при болни с ПсА в продължение на 3 месеца, при което са наблюдавали значително подобрене на кардио-респираторната функция и намаляване на мастната тъкан в областта на корема в сравнение с контроли [190].

Всички тези аспекти трябва да се имат предвид при вземане на решение относно терапията.

1.10.2. Превенция и скрининг

Активността на заболяването трябва да се контролира оптимално, за да се намали рискът от ССЗ [44]. Препоръчва се регулярното провеждане на скрининг с насоченост за ССЗ. При псориазис и ПсА е необходимо да се идентифицират коригируемите рискови фактори, включващи заседнал начин на живот, консумация на алкохол и рафинирани въглехидрати, тютюнопушене, затлъстяване, артериална хипертония, хиперлипидемия и захарен диабет. Идентифицирането на рисковете е от полза за стимулиране на пациентите да приемат семпли, но устойчиви във времето промени в начина на живот [191].

В контекста на това, N-терминалният мозъчен натриуретичен пептид (NTproBNP) е про-хормон, който е независим предиктор за сърдечни заболявания, като асимптоматична или симптоматична дисфункция на лявата камера, коронарна болест на сърцето и миокардна исхемия [192]. Тестването му е лесен метод за откриване на високо рискови пациенти. NTproBNP \geq 200 pg/mL или SCORE \geq 3% се свързва с приблизително четирикратно увеличение на риска от смърт и сърдечно-съдови събития в общата популация на болните с ревматични заболявания [193].

Напредъкът в неинвазивните образни методи, като GlycoCheck, направи възможно директното микроскопско измерване на отделянето на EG. Чрез оценка на перфузията на граничен регион, индикатор за здравето на EG, тези средства могат да предоставят ценна представа за степента на отделяне на EG при пациенти с ВСЗ [123]. Освен това, бъдещите изследвания трябва да обмислят приложението на капиляроскопията като потенциален метод за мониторинг на кардиоваскуларното засягане в рамките на ВСЗ. Такива подходи могат да допринесат за по-добро разбиране на връзката между микросъдовете и кардиоваскуларните прояви във ВСЗ, което от своя страна може да води до по-ефективни стратегии за лечение и мониторинг на тези състояния [194,195]. По-нататъшните изследвания на механизмите на отделяне на ендотелни EG и техните последици при ВСЗ и ССЗ могат да доведат до нови терапевтични стратегии и подобрени резултати за пациентите. Разбирането на регулирането и участието на шеддази в разграждането на EG може да осигури ценни терапевтични цели за лечението на ВСЗ и свързаните с него ССЗ, подобрявайки мониторинга на заболяването и оценявайки ефективността на интервенциите.

1.11. Заключение

Хроничното системно възпаление, присъщо на ПсА, е сложно свързано с риска от ССЗ чрез каскада от патофизиологични събития. Атерогенен цитокинов профил, аберантно поведение на различни имунни клетки, разрушаването на гликокаликса и ендотелна дисфункция се изтъкват като ключова ранна стъпка в съдовото увреждане, която допринася за сърдечносъдово увреждане. Деградацията на ендотелния гликокаликс, сложна мрежа от протеоглигани, която покрива луменално кръвоносните съдове, се изтъква като критично ранно събитие при съдово увреждане. Процесът на отлепване, катализиран от възпалителните медиатори и оксидативния стрес, характерни за ПсА, води до излагане на адхезионните молекули върху ендотелиума и последващата адхезия и клетъчна трансмиграция, като по този начин се инициира атерогенеза.

Сложността на тези взаимодействия оправдава интердисциплинарен подход към грижите за пациентите, който е насочен към ревматологичните прояви на ПсА и смекчава повишения сърдечносъдов риск, като осигурява по-интегрирано и проактивно лечение на тези пациенти.

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, клинично-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 клинично-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 VAS.
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 средство за 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 [196].
- **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 [197].
- **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 [197].
- **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 [197].
- **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 [197].

- **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 [198].
- **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 [198].
- **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 [198].
- **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 [198].
- **ASAS критерии за възпалителен тип болка в гръбнака (2009г.):**
 - 1) Възраст при началото под 40 години;
 - 2) Подобрене при движение;
 - 3) Нощна болка или събуждане от болка втората половина на нощта;
 - 4) Неусетно/скрито начало на болката;
 - 5) Без подобрене 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% [199]
- **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 [198].
- **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 [200,201].

- **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 [202].
- **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 [203].
- **Patient pain scale (PtPAIN) :** визуално аналогова скала за оценка на болка при пациента. От 0-100мм [204].
- **Patient global assessment (PtGA) :** глобална оценка на пациента за заболяването. От 0-100мм [204].

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 $\geq 130 / 85$ mm Hg ; Кръвна глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/L [205].

- **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-високият 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 [206].
- **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 (AH)** е характеризирана с постоянно повишено кръвно налягане. Системно налягане \geq от 130 и/или диастолично налягане \geq 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 псориаатичен 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) [207].
- **RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire)** : Въпросникът е специфичен за ревматоидния артрит и оценява как заболяването засяга различни аспекти на ежедневиия живот на пациента, включително физическата активност, емоционалното състояние и социалните взаимодействия [208].
- **The Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL)** : специфичен за псориаатичен артрит, този въпросник се фокусира върху начина, по който заболяването засяга ежедневиия живот на пациента, включително физическа активност и социални взаимодействия [209].
- **Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)** : Този въпросник се използва и при пациенти с аксиално засягане при псориаатичен 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 [210].
- **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) [198].

- **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 [211].
- **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 [212].

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 [213,214].
- **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 [215].
- **Short frequency questionnaire (SfdietQuest)** : кратък валидиран въпросник за диета и навици изграден от университет Лийдс [216].

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 [217]. 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 сърдечно-съдови заболявания, като коронарна болест, инсулт и периферна артериална болест [218]. Използвахме се високофреквентна линейна 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 часова 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 $3.50 - 10.80 \times 10^9/\text{L}$;
- **Тромбоцити (PLT):** Референтен диапазон $112 - 330 \times 10^9/\text{L}$;
- **Лимфоцити (LYM#):** Референтен диапазон $1.00 - 4.50 \times 10^9/\text{L}$;
- **Моноцити (MONO#):** Референтен диапазон $0.40 - 1.10 \times 10^9/\text{L}$;
- **Неутрофили (NEUT#):** Референтен диапазон $2.00 - 7.00 \times 10^9/\text{L}$;
- **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 [219];
- **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 [220];
- **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 [221];
- **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 $\mu\text{mol/l}$ при мъже и до 96 $\mu\text{mol/l}$ при жени;
- **Урея (U):** Референтен диапазон до 60.00 U/L;

- **Пикочна киселина (UA):** Референтният диапазон е 200.00 - 420.00 $\mu\text{mol/l}$ при мъже и 142.00 - 340.00 $\mu\text{mol/l}$ 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 mIU/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:** $\text{HOMA-IR} = (\text{Глюкоза в плазмата [ммол/л]} \times \text{Инсулин [}\mu\text{U/ml]}) / 22.5$ Референтен диапазон: < 2.5 (нормална инсулинова чувствителност), > 2.5 (инсулинова резистентност) [222]
- **QUICKI Формула:** $\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{Инсулин [}\mu\text{U/ml]}) + \log(\text{Глюкоза [mg/dl]})]$ 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 [222].

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[223].

- **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 [224].
- **Човешки левкоцитен антиген B27 (HLA-B27)** изследван чрез флоуцитометрична имунофенотипизация [225]
- **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 определяне 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 kit (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 kit (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 kit (Abbexa)* *Cat.№: abx250160* с аналитична чувствителност 18.8 pg/mL. Обхват на анализа 31.2 - 2000 pg/mL;
- **Тумор некрозис фактор алфа (TNF α)** : *Diaclone Human TNF α 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 kit (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 kit (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) (Diacclone) ELISA kit 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 \pm 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 m²). Средната продължителност на боледуване от псориазис е 19.66 ± 12.66 (3 - 54 г.). Средната продължителност на артрит 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 (кБМАРЛ), 31.71% са на глюкокортикостероидно (ГКС) лечение и 24.39% са на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

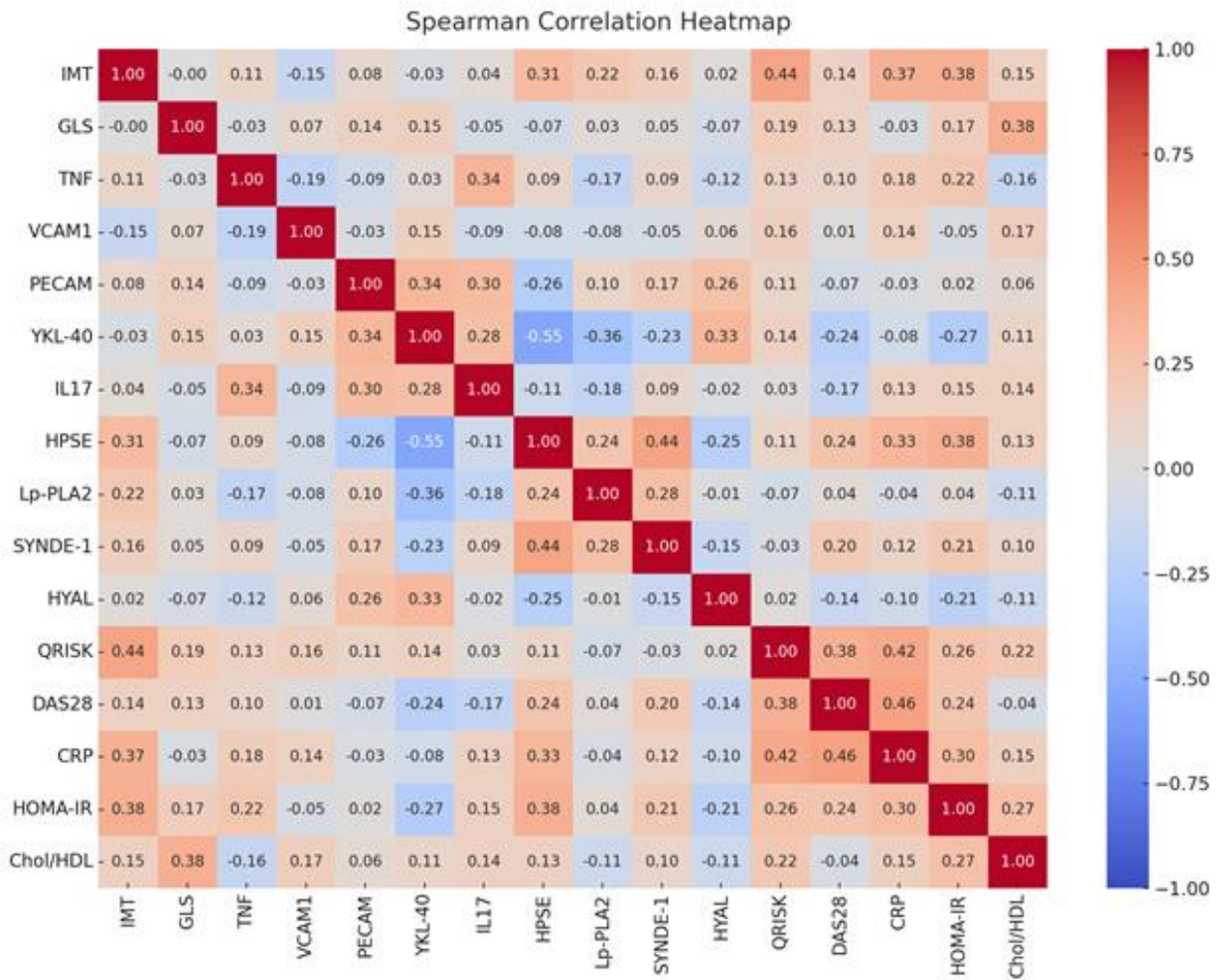
За целите на сравнителния анализ използвахме група от болни с РА, диагностицирани на базата на ACR/ EULAR класификационните критерии (2010 г.). Половото разпределение на тази група е: 7 мъже (23%) и 23 жени (77%). Средната възраст на пациентите с РА е 50.47 ± 8.97 (24 до 63). BMI е 24.17 ± 3.93 (18.04 - 34.01). BSA е 1.79 ± 0.21 (1.39 - 2.20 m²). Средната продължителност на артрит 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.

На последващите таблици са представени събраните данни, характеристики и основни корелации на пациентските групи включени в проучването:

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

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 артритата (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 (m ²) (mean ± SD)	1.91 ± 0.24 (1.50 - 2.43)	1.79 ± 0.21 (1.39 - 2.20)
Терапия		
бБМАРЛ (%)	15%	6.67%
кБМАРЛ (%)	38.46%	55.17%
ГКС (%)	31.71%	58.62%
НСПВС (%)	24.39%	26.67%

BMI body mass index; **BSA** body surface area; **бБМАРЛ** биологични болест-модифициращи антиревматични лекарства; **кБМАРЛ** 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

Таблица 2. Всички събрани данни и проведени анализи в трите групи:

	Psoriatic Arthritis	Healthy Controls	Rheumatoid Arthritis	Kruskal-Wallis H Mann Whitney U p-value
	Median (Mean ± SD)	Median (Mean ± SD)	Median (Mean ± SD)	
female % (n=)	59.5% (n=25)	75.0% (n=15)	76.7% (n=23)	
male % (n=)	40.5% (n=17)	25.0% (n=5)	23.3% (n=7)	
age	50.0 (49.9 ±11.2)	50.0 (45.9 ±12.4)	51.5 (50.5 ±9.0)	p = 0.49
BMI	27.1 (28.2 ±6.1)	22.0 (21.3 ±4.2)	23.8 (24.2 ±3.9)	p < 0.05
BSA	1.9 (1.9 ±0.2)	1.5 (1.7 ±0.2)	1.8 (1.8 ±0.2)	p < 0.05
PsO-dur	17.5 (19.7 ±12.7)	N/A	N/A	
Arth-dur	8.0 (9.8 ±9.1)	N/A	5.5 (10.0 ±10.1)	p = 0.86
bDMARD % (n=)	40.0% (n=16)	N/A	30.0% (n=9)	p = 0.39
csDMARD% (n=)	38.5% (n=15)	N/A	55.2% (n=16)	p = 0.18
steroids	31.7% (n=13)	N/A	58.6% (n=17)	p < 0.05
NSAID % (n=)	24.4% (n=10)	N/A	26.7% (n=8)	p = 0.83
AH % (n=)	43.9% (n=18)	28.6% (n=2)	23.3% (n=7)	p = 0.19
ptPAIN	55.0 (53.0 ±24.9)	0.0 (9.8 ±19.8)	60.0 (61.3 ±18.0)	p < 0.05
ptGA	58.0 (55.3 ±21.0)	0.0 (12.6 ±21.7)	65.0 (60.7 ±15.7)	p < 0.05

SF-36	383.2 (411.2 ±137.9)	722.0 (680.0 ±134.7)	373.0 (417.4 ±182.8)	p < 0.05
HAQ-DI	1.0 (0.9 ±0.6)	0.0 (0.0 ±0.0)	1.0 (0.9 ±0.5)	p < 0.05
BASDAI	6.1 (5.6 ±2.6)	N/A	N/A	
ASQoL	7.0 (8.1 ±5.4)	N/A	N/A	
DLQI	4.0 (5.5 ±5.5)	N/A	N/A	
PsAQoL	8.0 (8.0 ±5.4)	N/A	N/A	
PsAID	4.6 (4.6 ±2.1)	N/A	N/A	
RAQoL	N/A	N/A	10.0 (11.1 ±7.2)	
DPAS	15.0 (15.5 ±5.1)	22.0 (22.6 ±3.6)	17.0 (16.7 ±5.4)	p < 0.05
IBP % (n=)	0.0 (0.4 ±0.5)	N/A	0.0 (0.1 ±0.3)	
Waist	103.0 (102.5 ±16.0)	N/A	94.0 (94.9 ±12.2)	p = 0.13
HLA-B27 % (n=)	10.0% (n=4)	0%	N/A	
RF	0.0 (20.6 ±84.5)	0.0 (7.7 ±27.5)	282.0 (256.5 ±216.3)	p < 0.05
anti-CCP	0.0 (19.1 ±94.2)	0.0 (0.0 ±0.0)	362.5 (390.5 ±253.0)	p < 0.05
WBC	8.4 (9.2 ±3.4)	6.2 (6.5 ±1.9)	7.3 (7.9 ±1.9)	p < 0.05
PLT	301.0 (310.2 ±80.9)	290.0 (295.0 ±73.6)	303.0 (307.8 ±53.6)	p = 0.85

LYM#	2.5 (2.7 ±1.3)	1.9 (2.0 ±0.5)	1.7 (1.9 ±0.8)	p < 0.05
MONO#	0.5 (0.6 ±0.3)	0.5 (0.5 ±0.2)	0.5 (0.8 ±1.7)	p = 0.62
NEUT#	4.9 (5.5 ±2.3)	3.3 (3.6 ±1.4)	5.3 (5.2 ±1.6)	p < 0.05
RDW	12.0 (12.8 ±2.3)	11.5 (11.5 ±1.0)	11.8 (11.9 ±4.5)	p = 0.21
MPV	9.7 (9.5 ±1.2)	9.6 (9.3 ±1.2)	9.2 (9.0 ±1.2)	p = 0.33
NLM	2.0 (2.4 ±1.5)	1.7 (1.8 ±0.6)	3.0 (3.4 ±1.9)	p < 0.05
PLR	112.6 (131.0 ±65.4)	147.3 (153.8 ±50.1)	176.7 (194.4 ±88.1)	p < 0.05
LMR	4.8 (4.9 ±2.1)	3.9 (4.1 ±1.4)	4.0 (3.7 ±1.5)	p = 0.08
PMR	30.7 (33.5 ±11.1)	31.1 (32.5 ±10.5)	32.5 (34.9 ±8.7)	p = 0.44
RPR	4.5 (4.4 ±1.2)	4.1 (4.2 ±1.2)	4.0 (3.9 ±1.4)	p = 0.48
MPVLR	3.2 (3.4 ±2.3)	4.6 (4.9 ±1.4)	5.1 (5.9 ±3.5)	p < 0.05
ESR	15.0 (23.6 ±19.9)	5.0 (6.7 ±4.7)	23.5 (24.8 ±15.2)	p < 0.05
CRP	4.2 (9.5 ±20.4)	0.8 (2.1 ±2.1)	4.9 (8.2 ±9.2)	p < 0.05
Crea	73.5 (77.0 ±15.7)	73.5 (76.1 ±9.9)	70.0 (74.3 ±16.7)	p = 0.35
Urea	5.1 (6.4 ±7.7)	4.6 (8.1 ±14.8)	4.7 (4.9 ±1.4)	p = 0.69
UA	320.0 (324.2 ±105.4)	260.5 (284.4 ±82.2)	271.0 (279.0 ±73.6)	p = 0.07

GGT	26.0 (54.4 ±115.2)	25.5 (29.8 ±26.1)	21.5 (24.7 ±12.6)	p = 0.22
Ferritin	144.0 (171.1 ±146.1)	70.0 (79.7 ±53.8)	90.0 (113.1 ±95.3)	p = 0.18
Glu	5.0 (5.1 ±1.1)	5.1 (5.2 ±0.6)	5.0 (5.4 ±2.2)	p = 0.42
Insulin	11.0 (18.6 ±30.6)	5.1 (6.2 ±3.8)	14.2 (34.6 ±57.7)	p < 0.05
HOMA-IR	2.3 (4.1 ±6.3)	1.2 (1.4 ±1.0)	2.9 (13.3 ±39.6)	p < 0.05
QUICKI	0.3 (0.3 ±0.1)	0.4 (0.4 ±0.0)	0.3 (0.3 ±0.0)	p < 0.05
HbA1C	5.5 (5.5 ±0.9)	6.0 (5.7 ±1.4)	5.5 (5.6 ±0.5)	p < 0.05
Chol	5.8 (5.9 ±1.2)	5.8 (5.6 ±1.0)	5.7 (5.7 ±1.0)	p = 0.73
HDL	1.2 (1.4 ±0.4)	1.7 (1.8 ±0.5)	1.5 (1.6 ±0.4)	p < 0.05
LDL	4.2 (4.1 ±1.0)	3.4 (3.6 ±0.9)	3.8 (4.0 ±1.0)	p = 0.07
VLDL	0.6 (0.7 ±0.3)	0.4 (0.5 ±0.2)	0.5 (0.5 ±0.2)	p < 0.05
TG	1.3 (1.5 ±0.7)	0.9 (1.0 ±0.4)	1.1 (1.2 ±0.5)	p < 0.05
Chol/HDL	4.7 (4.8 ±1.5)	3.3 (3.4 ±1.0)	3.5 (3.7 ±0.9)	p < 0.05
MetS % (n=)	34.1% (n=14)	0.0% (n=0)	13.3% (n=4)	p < 0.05
PASI	2.0 (3.9 ±6.3)	N/A	N/A	N/A
BSAPs	3.0 (6.4 ±12.0)	N/A	N/A	N/A

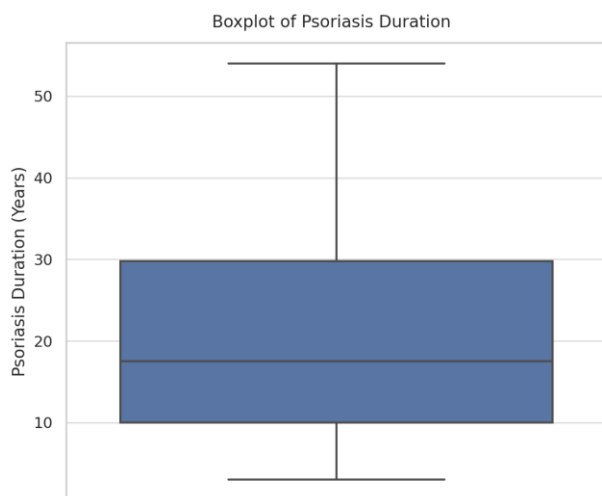
LEI	2.0 (1.9 ±1.8)	N/A	N/A	N/A
TJC68	7.0 (10.9 ±11.3)	0.0 (1.0 ±2.0)	8.5 (11.3 ±8.9)	p < 0.05
SJC66	1.0 (2.5 ±3.6)	0.0 (0.0 ±0.0)	2.0 (3.6 ±3.8)	p < 0.05
DAS28	4.2 (3.8 ±1.2)	N/A	4.2 (4.2 ±1.0)	
LDI	0.0 (4.4 ±17.0)	N/A	N/A	
mNAPSI	11.0 (13.8 ±11.7)	N/A	N/A	
PhysMSK	30.0 (35.6 ±24.0)	N/A	N/A	
PhysSk	10.0 (21.9 ±24.4)	N/A	N/A	
PhysGA	33.0 (35.6 ±23.4)	N/A	35.0 (37.2 ±21.4)	p = 0.55
MDS	4.0 (4.2 ±2.0)	5.5 (5.5 ±2.1)	5.0 (4.6 ±1.8)	p = 0.61
MDA	2.0 (2.6 ±1.8)	N/A	N/A	
DAPSA	20.5 (24.2 ±16.9)	N/A	N/A	
ASDAS-CRP	7.7 (7.6 ±3.5)	N/A	N/A	
QRISK	8.0 (12.7 ±13.2)	2.5 (3.8 ±4.1)	7.5 (9.6 ±7.9)	p = 0.08
relative risk	2.3 (3.0 ±2.0)	1.3 (1.4 ±0.7)	2.5 (3.0 ±2.2)	p < 0.05
IMT-L	550.0 (566.8 ±109.9)	597.0 (571.0 ±109.7)	560.0 (575.4 ±83.2)	p = 0.89

IMT-R	539.0 (554.1 ±119.0)	505.0 (510.0 ±61.6)	505.0 (527.8 ±113.8)	p = 0.62
IMT	556.0 (560.4 ±106.5)	533.5 (540.5 ±67.9)	529.8 (551.6 ±87.1)	p = 0.88
IMT-p-R % (n=)	50.0% (n=20)	(n=1)	40.0% (n=12)	p = 0.51
IMT-p-L % (n=)	37.5% (n=15)	(n=3)	30.0% (n=9)	p = 0.21
GLS	-20.1 (-19.2 ±3.1)	-20.1 (-20.5 ±1.6)	-20.0 (-20.4 ±1.6)	p = 0.64
TNF	1.0 (8.5 ±32.5)	1.0 (4.1 ±13.8)	1.3 (11.1 ±24.7)	p < 0.05
VCAM1	1.1 (1.1 ±0.2)	1.0 (1.0 ±0.3)	1.0 (1.0 ±0.2)	p < 0.05
PECAM	3786.5 (3812.1 ±799.8)	3293.7 (3393.1 ±696.8)	3421.4 (3260.5 ±948.8)	p < 0.05
YKL-40	6319.5 (6443.5 ±1636.0)	5560.1 (5609.8 ±1446.0)	4030.4 (4343.7 ±2369.5)	p < 0.05
IL17	6.3 (7.9 ±6.7)	4.1 (4.6 ±3.8)	8.1 (9.4 ±6.9)	p < 0.05
HPSE	0.0 (3.6 ±19.8)	0.0 (0.0 ±0.0)	0.0 (70.4 ±156.9)	p < 0.05
Lp-PLA2	38.2 (207.7 ±890.6)	41.6 (413.5 ±1576.0)	38.1 (43.4 ±15.2)	p = 0.14
SYND-1	36.8 (64.6 ±84.2)	33.3 (59.8 ±80.4)	60.5 (72.3 ±55.3)	p = 0.24
HYAL	44.9 (332.5 ±1516.7)	59.8 (63.5 ±36.2)	39.9 (51.0 ±35.0)	p = 0.19

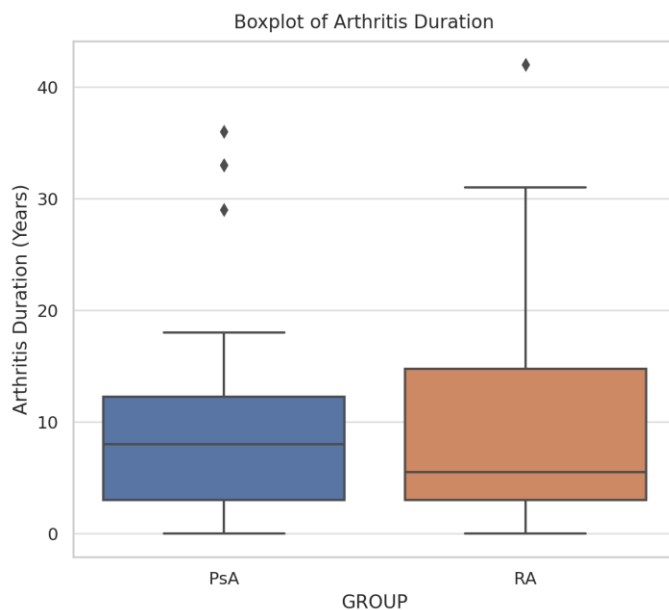
4.2. Клинично-лабораторна оценка на изследваните болни по отношение на болестната активност

4.1.1. Давност на заболяването

За групата с ПсА данните показват средна продължителност на кожния псориазис 19.66 ± 12.66 (3 - 54 г.) (Графика 2). Давност на артритата е 9.83 ± 9.09 (0 - 36 г.). При групата с РА е 10 ± 10.05 (0 - 42 г.) (Графика 3).

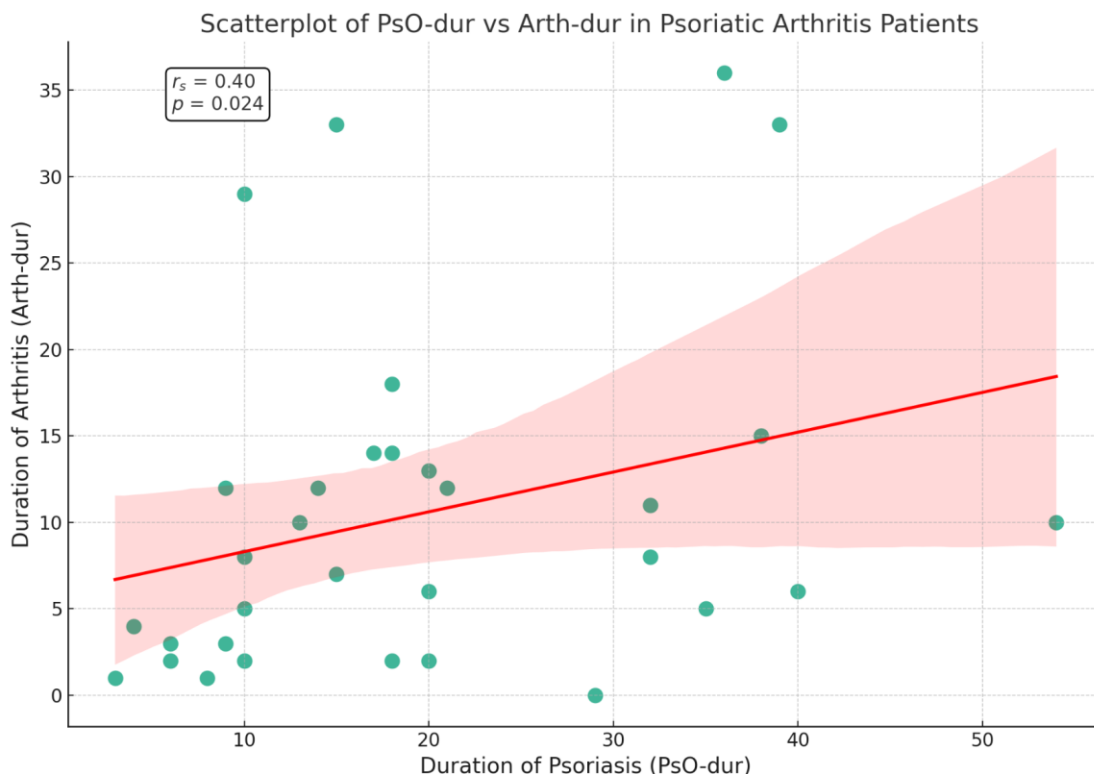


Фигура 2. Бокс-плот изобразяващ продължителността на псориазиса



Фигура 2а. Бокс-плот изобразяващ продължителността на артритата при групите с ПсА и РА

Ранговата корелация на Spearman между продължителността на псориазиса и продължителността на артритата при пациенти с ПсА е значима, $r(30) = .40$, $p = .024$. Този резултат предполага умерена и статистически значима положителна корелация между продължителността на псориазиса и артритата в тази група пациенти (Фигура 3).



Фигура 3. Точковата диаграма (scatter plot) визуално представя връзката между продължителността на псориазиса и продължителността на артритата. Изобразена е червена регресионна линия, която визуално подчертава посоката и силата на връзката. **Arth-dur:** продължителност на артритата; **PsO-dur:** продължителност на псориазиса

В набора от данни, който обхваща 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 артритата откриваме 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 давността 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, $r(14) = .39$, $p = .15$.

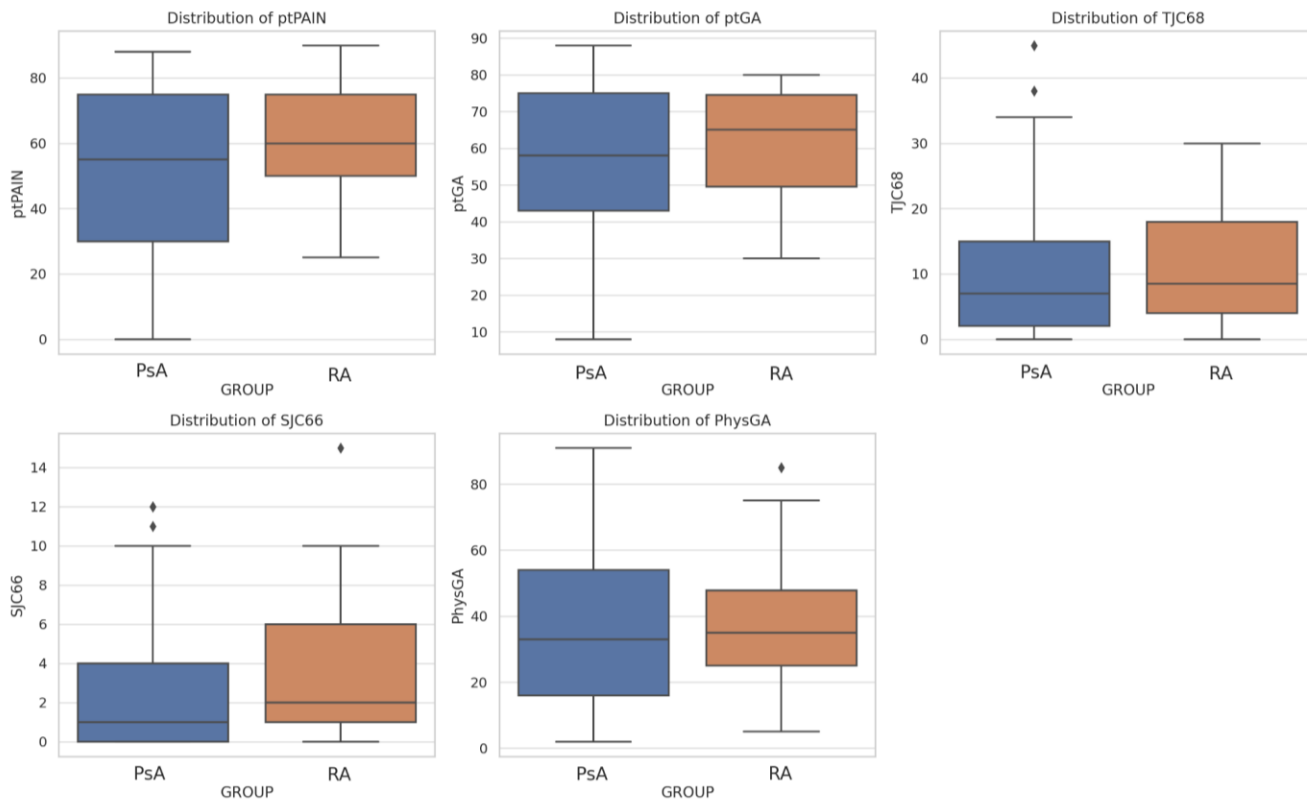
Продължителността на артритата показва слаба положителна корелация със скората за активност на заболяването DAS28, $r(62) = .14$, $p = .29$. От друга страна, продължителността на псориазиса показва умерена положителна корелация с DAS28, $r(32) = 0.36$, $p = .043$. Докато корелацията между продължителността на артритата 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).

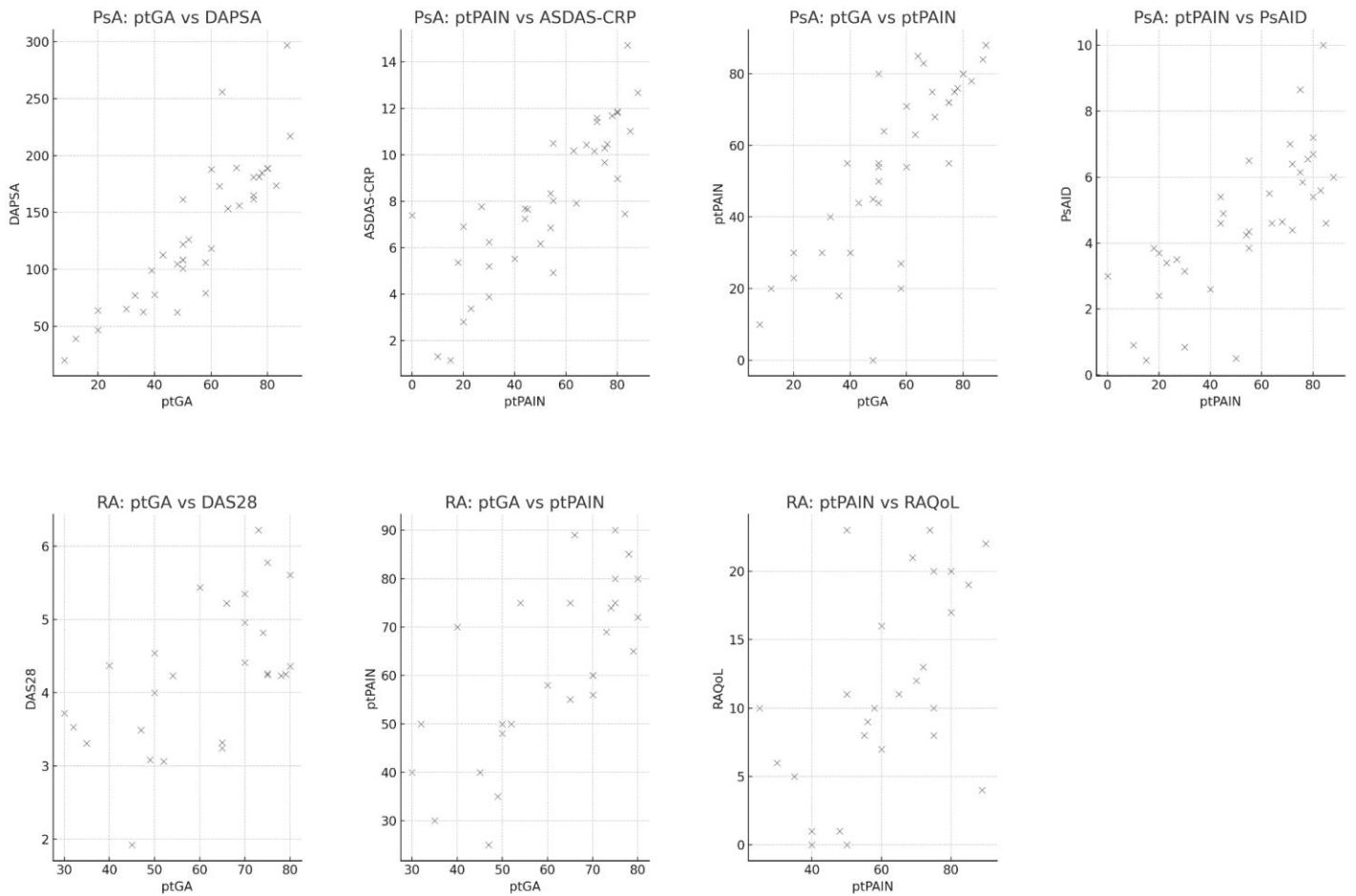


Фигура 4. Бокс-плот изобразяващ разпределението на клиничните показатели докладвана болка (ptPAIN), обща оценка на пациента (ptGA), Броят на болезнени стави на базата на 68 стави (TJC68), броят на подутите стави на базата на 66 стави (SJC66), глобалната оценка на лекаря (PhysGA) при пациентите с ПсА 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 РА 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) ($r = .54, p = .003$) (Фигура 5).

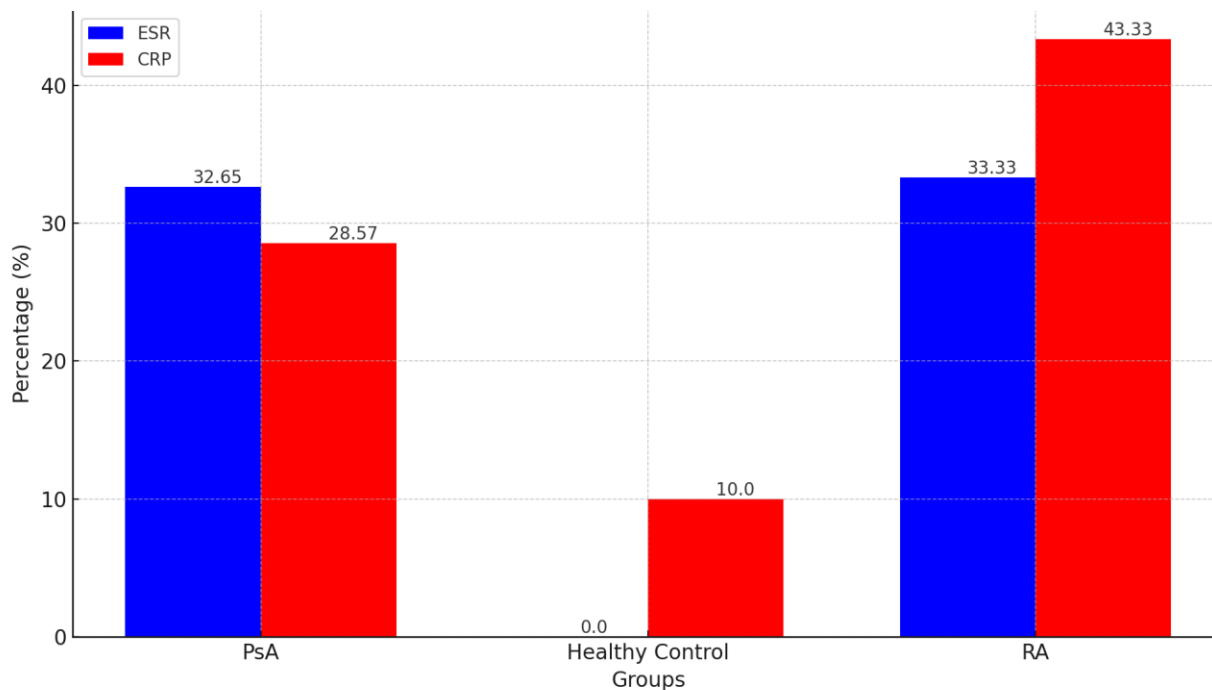


Фигура 5. Връзките между ptPAIN, ptGA и други ключови клинични променливи както в групите с ПсА, така и с ревматоиден артрит РА бяха визуализирани чрез диаграми на разсейване. За групата на PsA силните корелации бяха визуално очевидни между ptGA и DAPSA, ptPAIN и ASDAS-CRP, ptGA и ptPAIN, както и ptPAIN и PsAID. Точките от данни в тези диаграми на разсейване са склонни да се подравняват плътно по права линия, което показва силни корелации.

4.1.3. Лабораторни показатели

4.1.3.1. Острофазови показатели

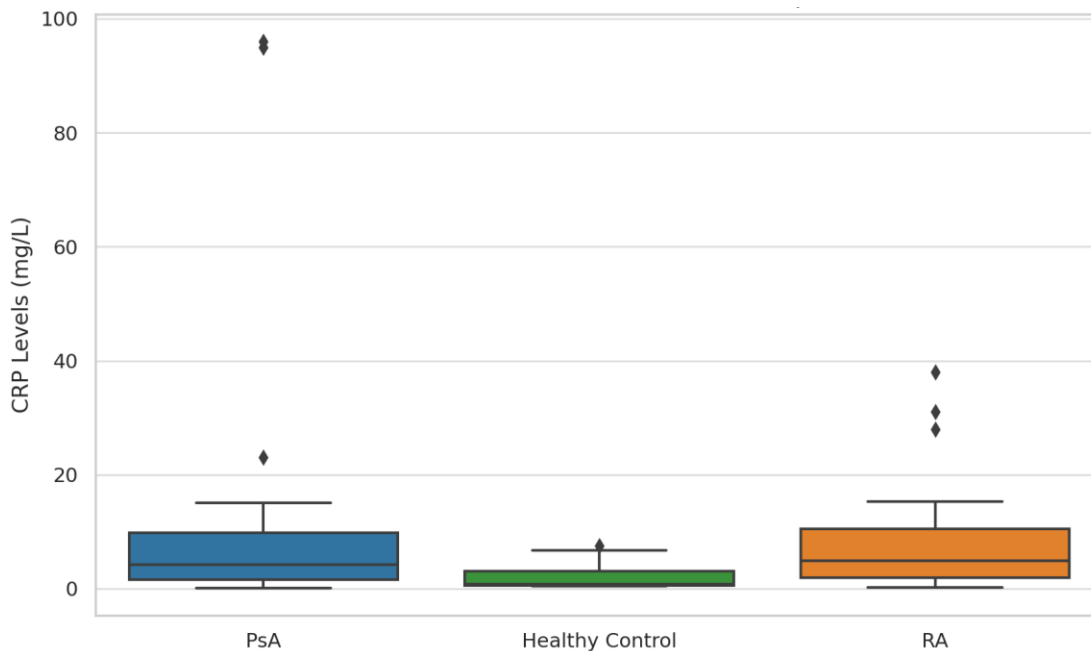
В групата с ПсА 16 от 49 пациенти имаха нива на СУЕ над специфичните за пола гранични стойности, което представлява 32,65% от кохортата. Освен това, 14 пациенти (28,57%) са имаха повишени нива на CRP. При контролната група нито един от 20-те участници нямаше нива на СУЕ над специфичните за пола граници. 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

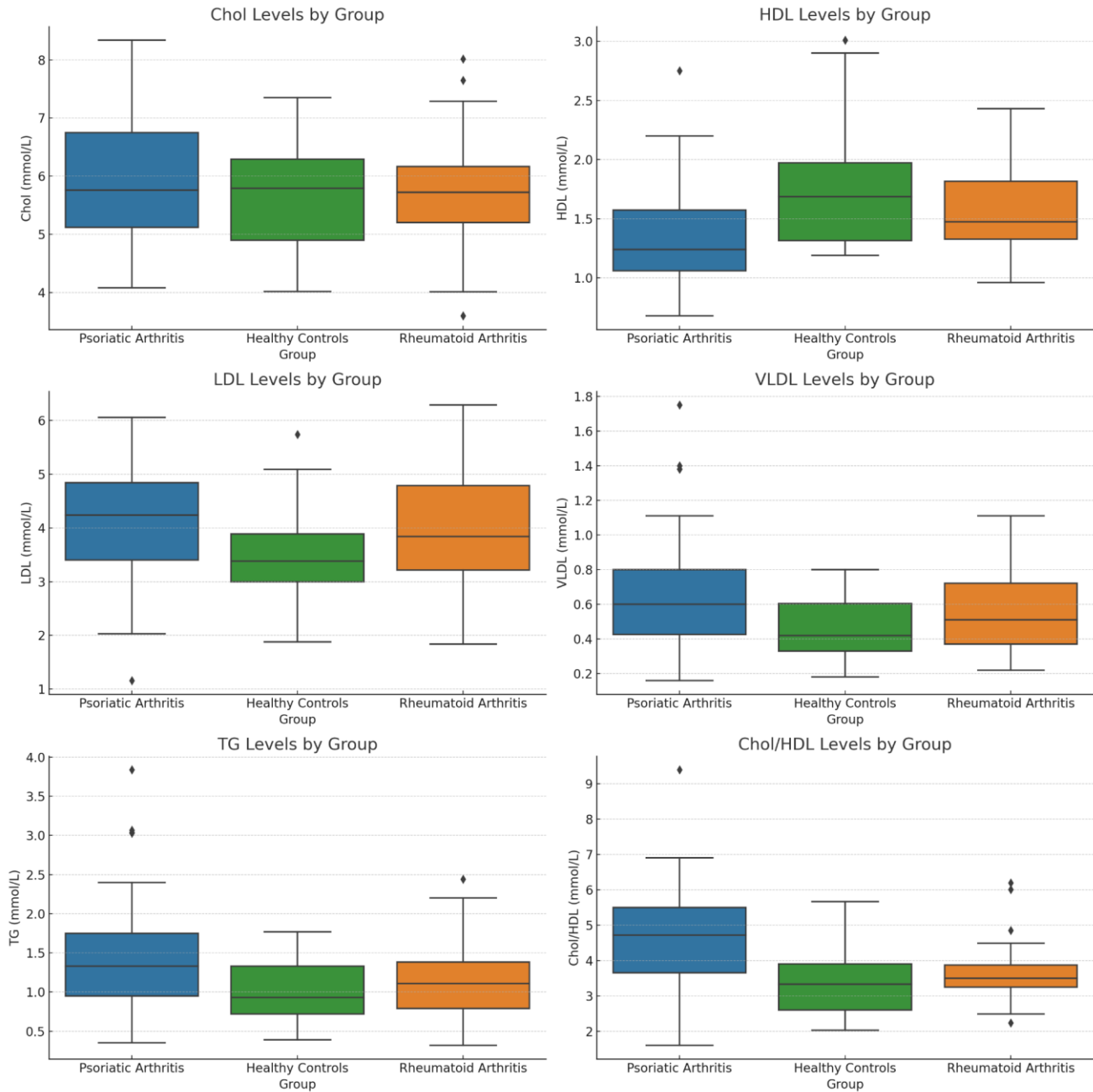
При изследването на нивата на CRP групата с ПсА показва най-високото средно ниво на CRP от 9.47 (SD = 20.36), с диапазон от 0.1 до 96.0. Последвано от групата с РА със средна стойност от 8.18 (SD = 9.20) и диапазон от 0.2 до 38.0. И накрая, контролната група със средно ниво на CRP от 2.07 (SD = 2,13), с обхват от 0.4 до 7.47 (Фигура 7).



Фигура 7. Бокс-плот изобразяващ разпределението на CRP между различните групи.

4.1.3.2. Липиден профил и метаболитен синдром

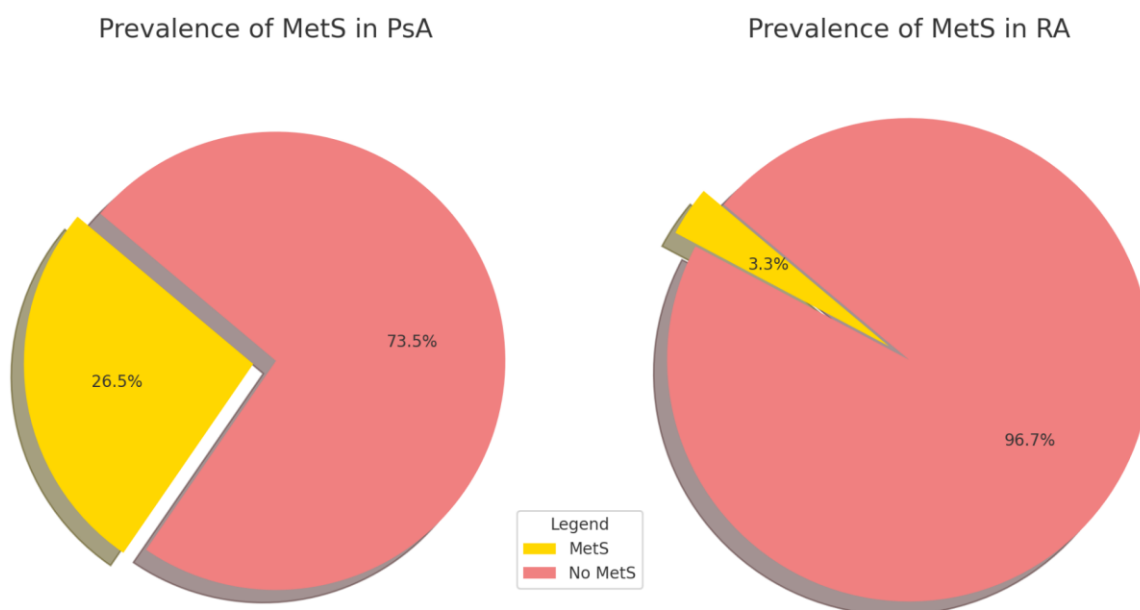
При сравнителния анализ на липидните профили на пациентите с ПсА и РА е бe използван U-тестът на Ман-Уитни. Не се наблюдаваха значителни разлики в общия холестерол, с ($U = 664$ и $p = .568$), нито в нивата на LDL ($U = 664$, $p = .560$). По подобен VLDL ($U = 690$, $p = .181$) и TG ($U = 756$, $p = .102$) 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).



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.

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 показва статистически значима разлика в статуса на MetS между двете групи (Фигура 9).

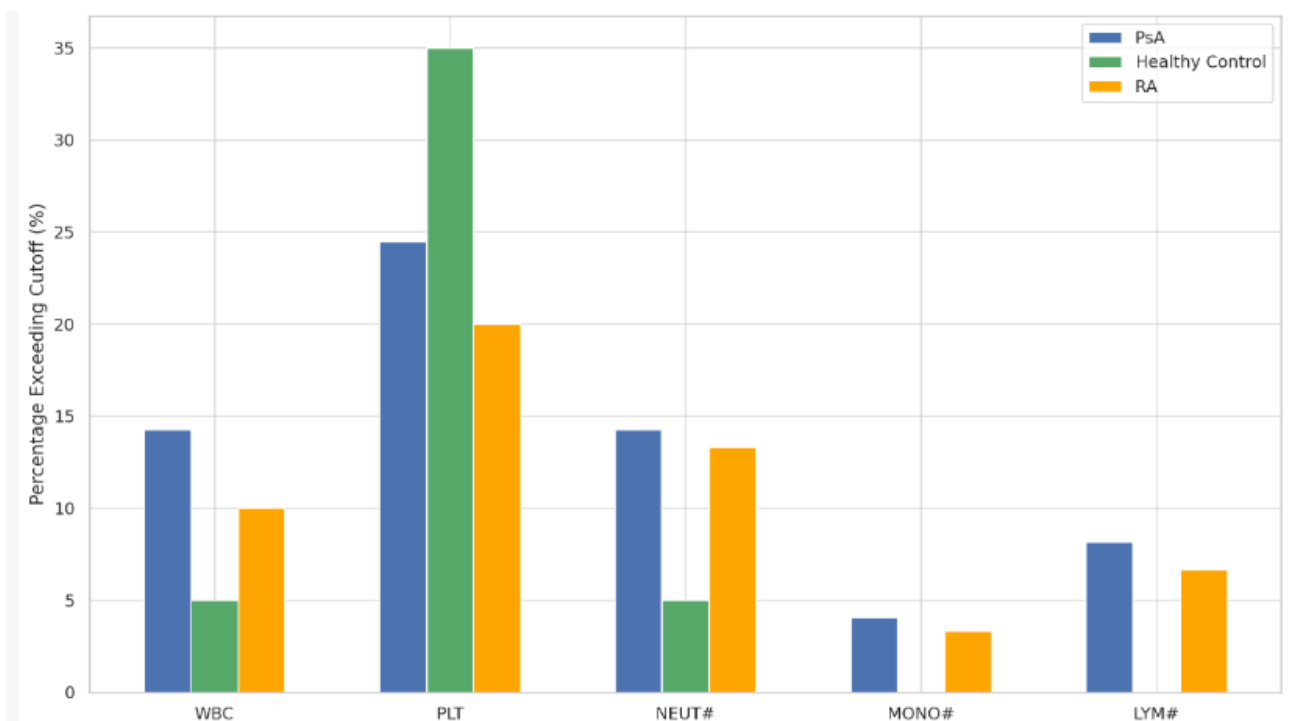


Фигура 9. Пай-чарт представящ процентово разпространение на метаболитен синдром (MetS) при пациенти с ПсА и РА.

4.1.3.3. Клетъчни маркери

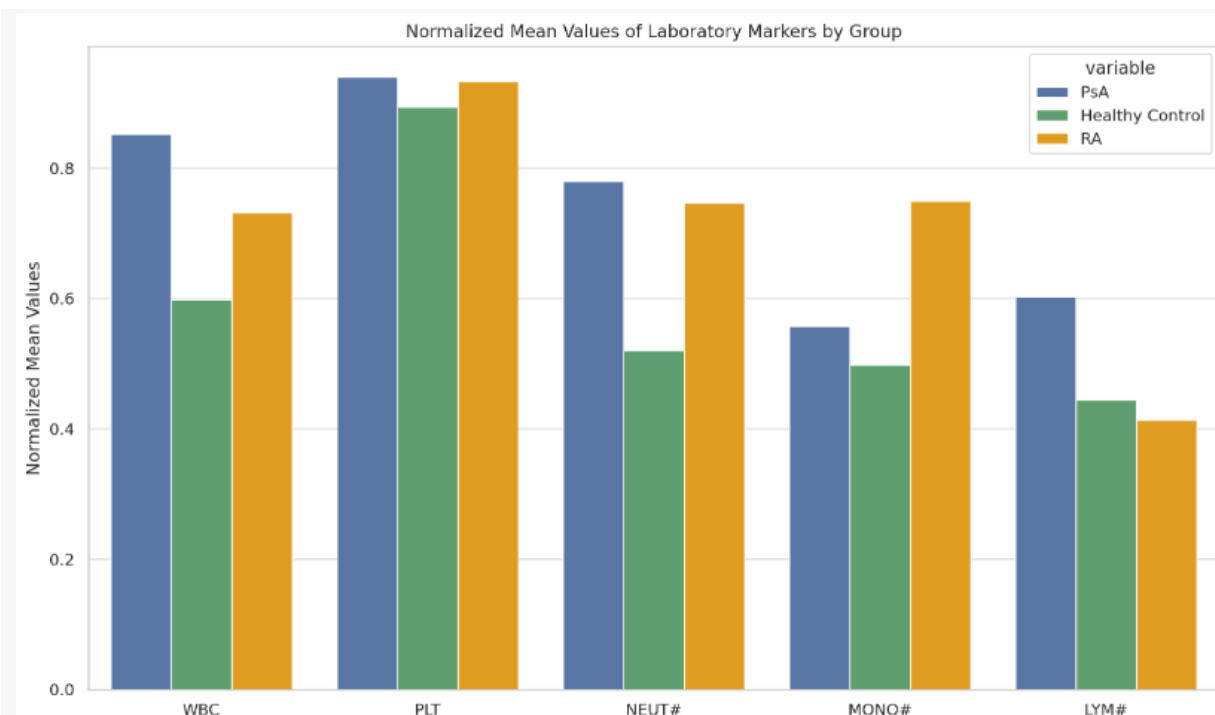
По отношение както на средните стойности, така и на процентите, превишаващи установените гранични стойности за специфични клетъчни линии, различни модели се появиха в трите групи. За WBC групата на ПсА не само показва най-високата средна стойност 9.20, но също така има най-висок процент пациенти (14.29%), 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 РА 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 PsA и РА. И накрая, за LYM# групата с PsA 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.

Средните стойности за всеки лабораторен маркер бяха нормализирани чрез разделянето им на съответните им гранични стойности. Този подход улеснява сравнението между маркери, които имат различни единици или скали. По-конкретно формулата, използвана за нормализиране, беше: $Normalized\ Mean\ Value = Mean\ Value / Cutoff\ Value$ (Фигура 11).



Фигура 11. Нормализирани средни стойности на клетъчните показатели на пациентите по групи **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 PsA имаше 4 индивида над границата, здравата контрола 2 имаше 2 над референтна стойност, докато групата с RA имаше 21 сероположителни индивида. Хи-квадрат теста показва 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 контрола всичките 20 индивида бяха под граничната стойност, а RA бяха 25 положителни. Тестът хи-квадрат също показва силно значима разлика в разпределението на нивата на anti-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 anti-CCP. По-специално, групата с RA 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 ($r_s = .46$, $p = .014$), Инсулин ($r = .43$, $p < .001$) и SJC66 ($r_s = .46$, $p < .001$). От друга страна, anti-CCP показва статистически значима връзка с Инсулин ($r = .44$, $p < .001$), НОМА-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 \pm SD	8.53 \pm 32.47	11.14 \pm 24.69	4.11 \pm 13.79	0.001
(range)	(0.97-172.25)	(0.97-127.01)	(0.97-62.71)	
% над 95 перцентил (n)*	6.3% (2)	33.3% (10)	5% (1)	0.006
IL-17 (pg/ml)				
mean \pm SD	7.89 \pm 6.71	9.37 \pm 6.90	4.56 \pm 3.81	0.023
(range)	(0.33-36.04)	(0.01-24.20)	(0.01-12.76)	
% над 95 перцентил (n)*	12.5% (4)	23.3% (7)	5% (1)	0.185

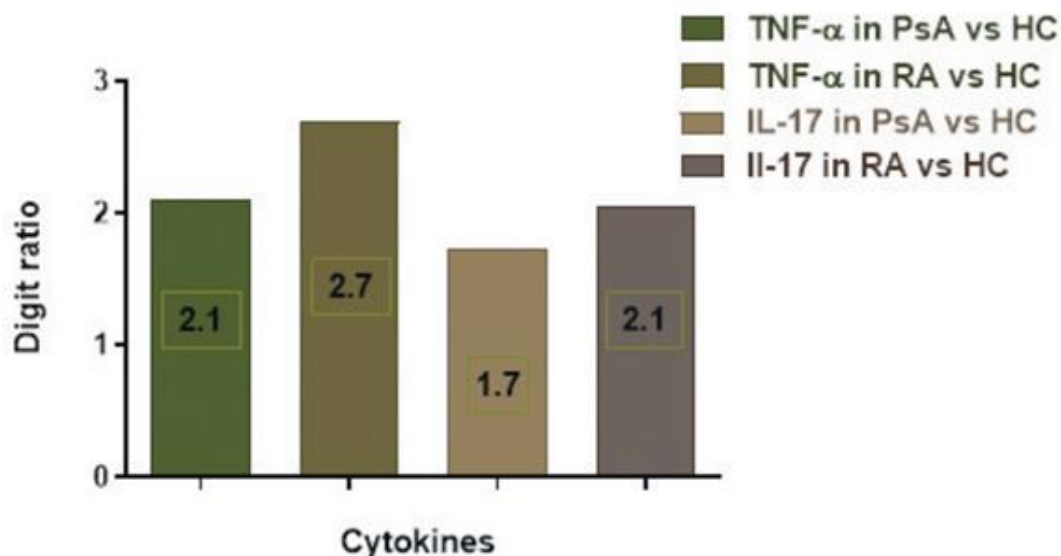
TNF- α = Tumor Necrosis Factor; IL = Interleukin

* 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 \pm SD) на TNF- α – 11.14 \pm 24.69 pg/ml, в сравнение със здравите контроли (4.11 \pm 13.79 pg/ml, $p = 0.005$) и пациентите с ПсА (8.53 \pm 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 \pm 6.71) и РА (9.37 \pm 6.90) показаха също сигнификантно по-високи стойности спрямо здравите индивиди (4.56 \pm 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 перцентил 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 перцентил 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 перцентил 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 ($\text{DAS28-CRP} \geq 3.2$ спрямо < 3.2). Двата изследвани цитокина не показаха значима разлика в серумните концентрации, съобразно състоянието на болестната активност – неактивно заболяване или ниска болестна активност ($\text{DAS28-CRP} < 3.2$) спрямо умерена и висока болестна активност ($\text{DAS28-CRP} \geq 3.2$) 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	P value *
	Mean ± SD	Mean ± SD	
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 = 30)	DAS28-CRP < 3.2	DAS28-CRP ≥ 3.2	P value *
	Mean ± SD	Mean ± SD	
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

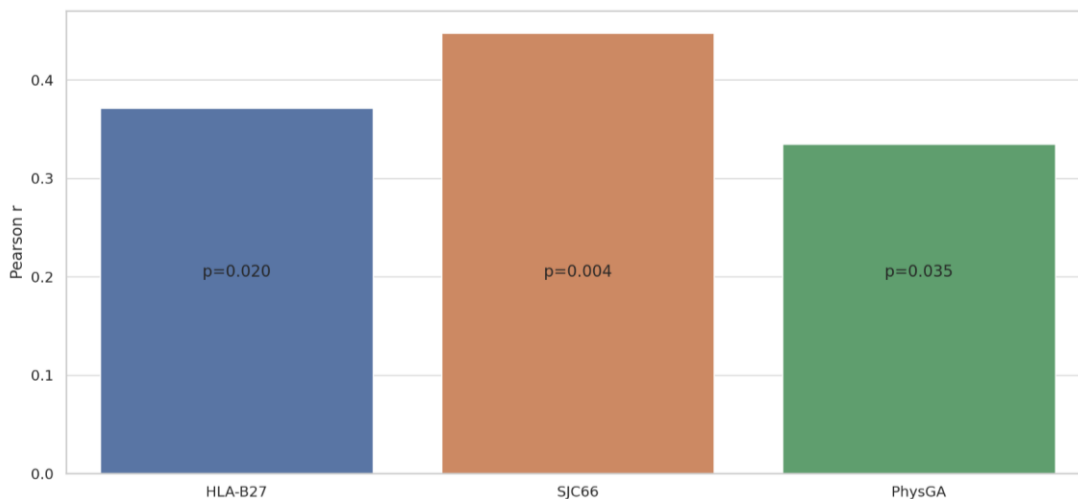
Изследвана беше връзката на промените на цитокиновите нива в циркуляцията с активността на болестта (DAS28-CRP, СУЕ, CRP). Изчислените корелационни коефициенти на Spearman не показаха асоциация на TNF-α и IL-17 с нито един от параметрите за болестна и възпалителна активност ($p > .05$ за всички).

4.1.4. Клинични индекси за болестна активност

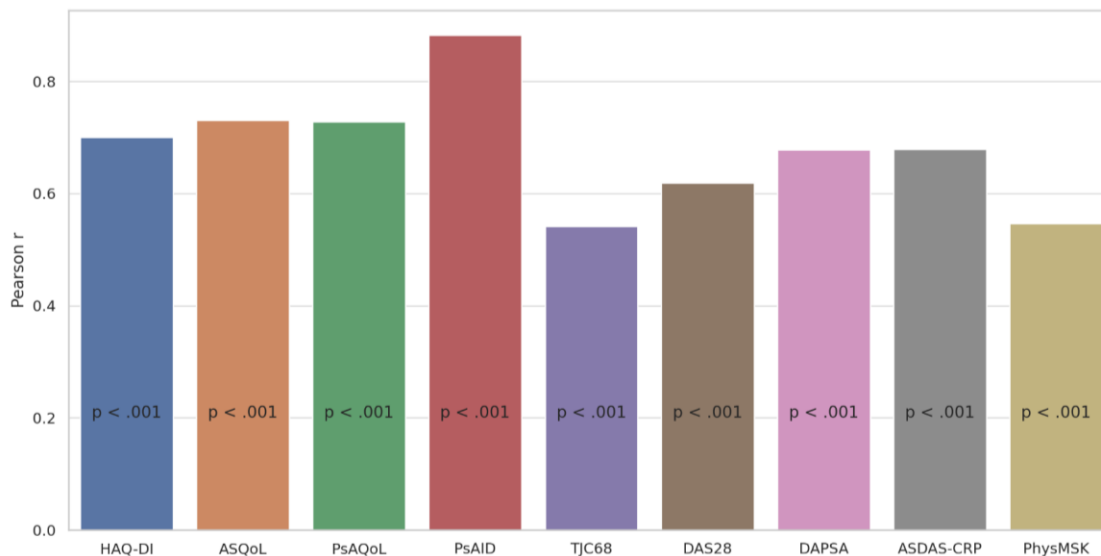
4.1.4.1. BASDAI

В групата с PsA 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 PsA 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 ($r = 0.335$, $p = .035$) (Фигура 13). 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 13. Статистически значими умерени корелации с BASDAI по Pearson



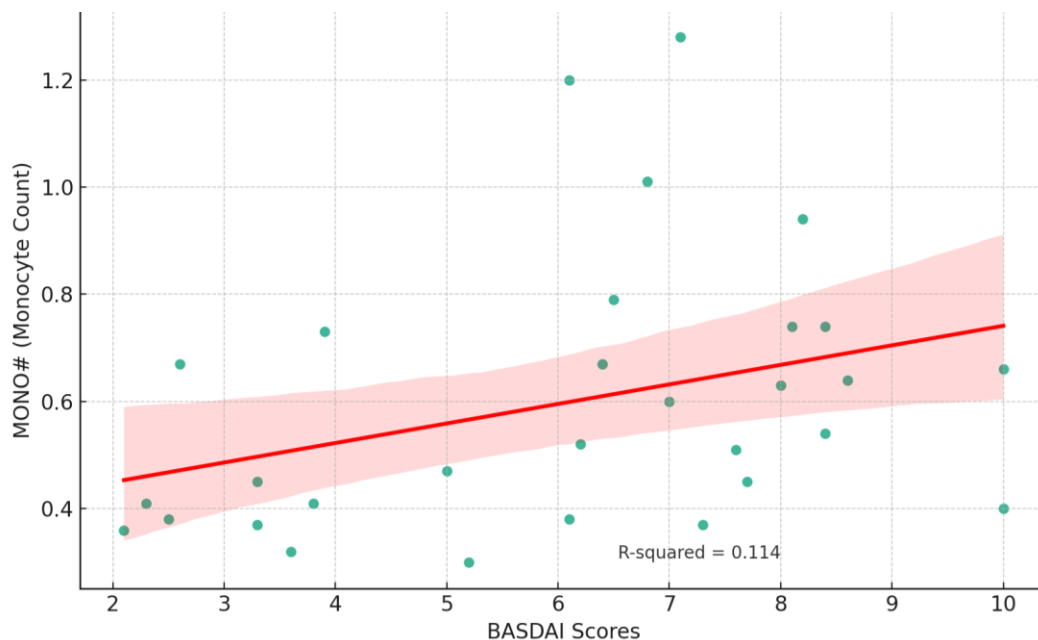
Фигура 14. Статистически значими силни корелации с BASDAI по Pearson

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#.



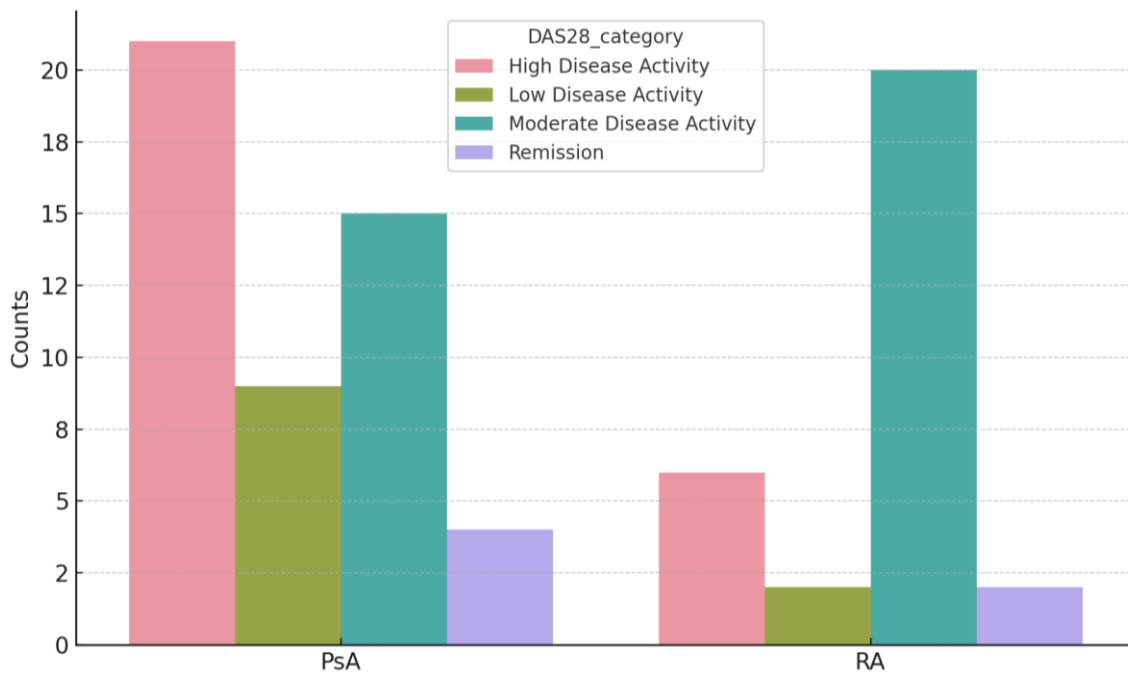
Фигура 15. Регресионен плот на BASDAI скор и MONO#

4.1.4.2. DAS28

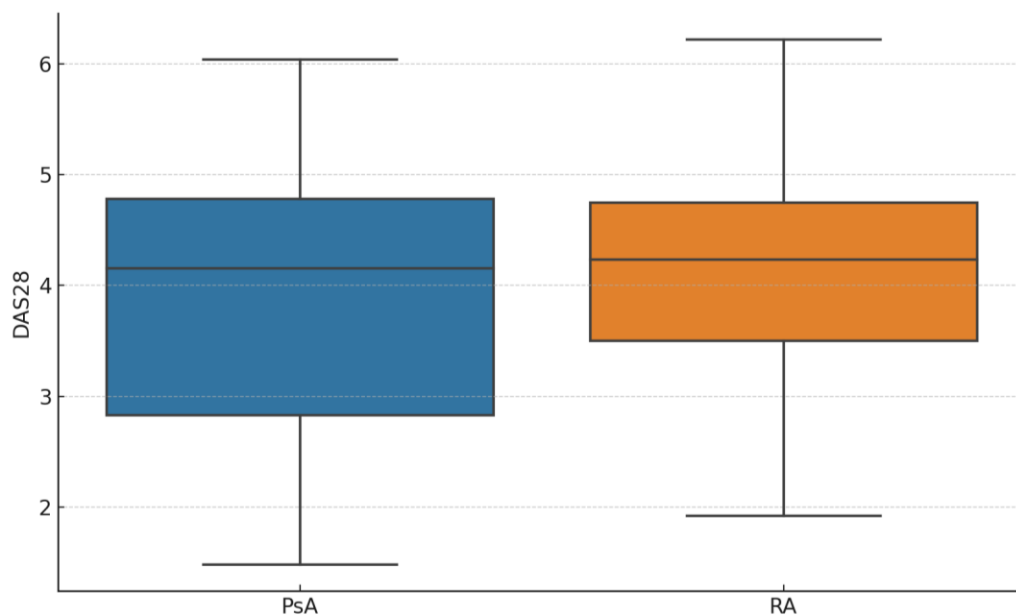
За целите на изследването, DAS28 стойностите са бяха категоризирани на четири различни нива:

- Ремисия: $DAS28 < 2.6$
- Ниска болестова активност: $DAS28 \geq 2.6$ 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 болестна 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).



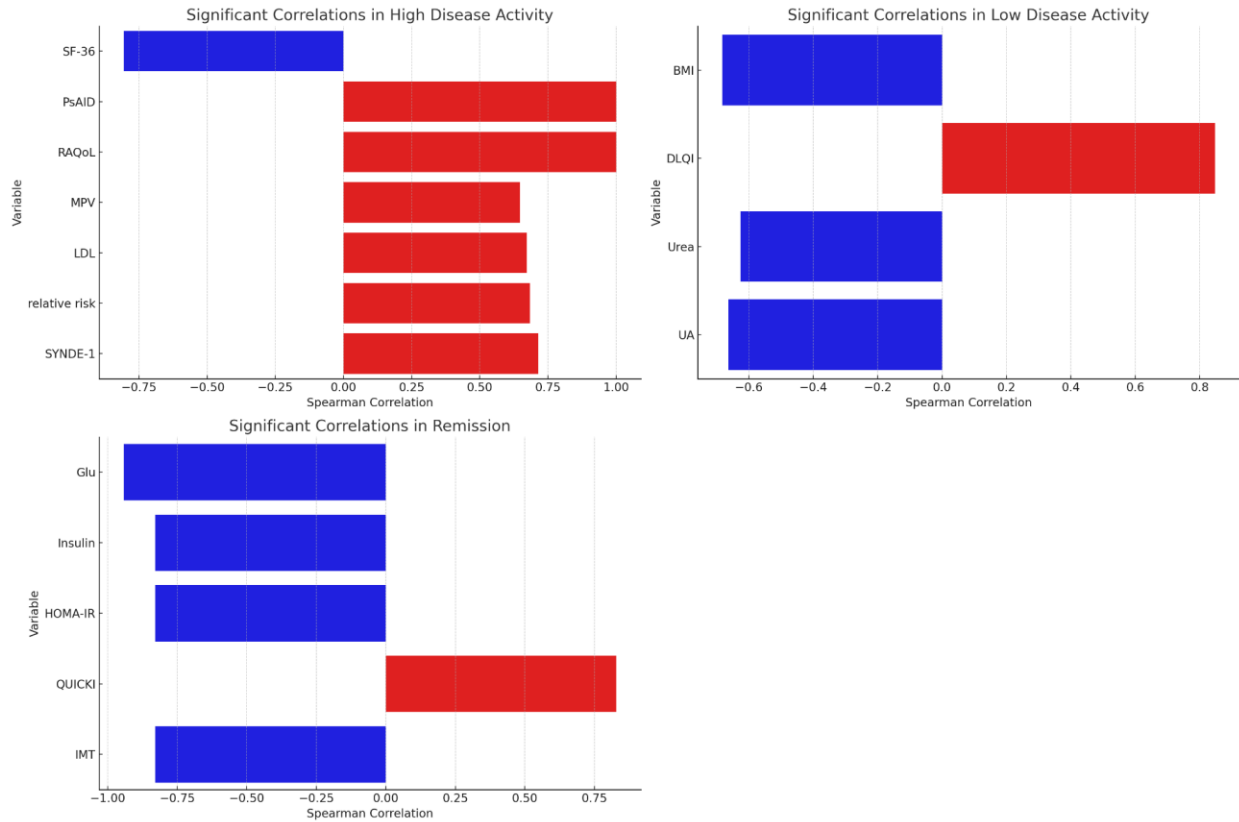
Фигура 16. Разпределение на DAS28 категориите по групи



Фигура 17. Бокс-плот визуално представящ разпределението на DAS28 между групите

В категорията "Висока болестна активност", променливата PsAID прояви силна положителна корелация с DAS28 стойностите ($r = .71$, $p < .05$). Също така, RAQoL показва 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 показва 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 показва 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

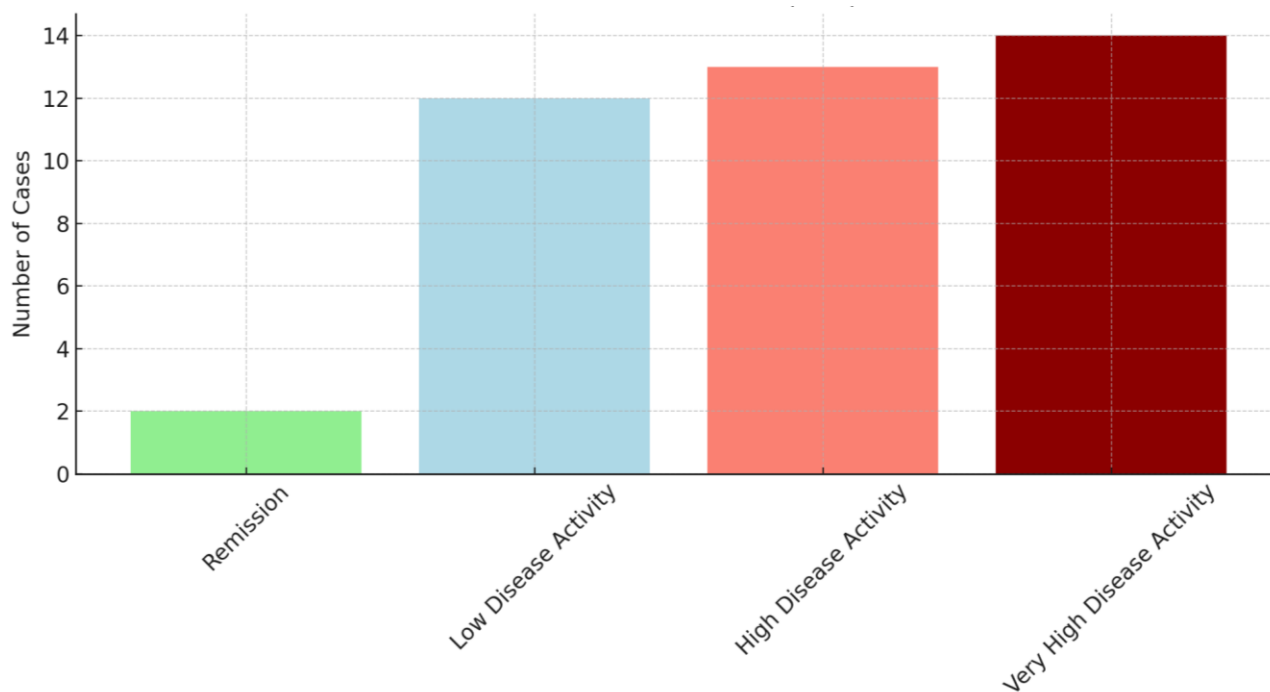
4.1.4.3. mNAPSI

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 перцентил 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 ($DAPSA \leq 4$), ниска активност на болестта ($4 < DAPSA \leq 14$), висока активност на болестта ($14 < DAPSA \leq 28$) 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

За да визуализираме по-добре връзката между категоризираните резултати от DAPSA и другите променливи, Таблицата по-долу представя умерените и силни

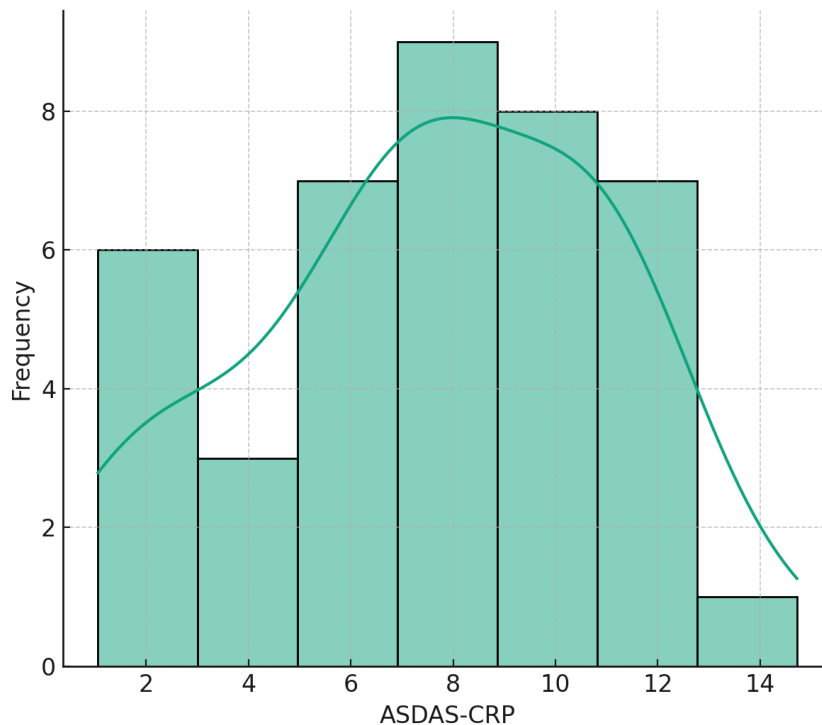
корелационни връзки от анализ на Спирман, с отделни колони за DAPSA > 14 и DAPSA ≤ 14 (Таблица 5).

Таблица 5. Спирман корелация с категоризирани DAPSA скорове

Variable	DAPSA > 14	DAPSA ≤ 14	p-value
ptPAIN	.74		p < .001
ptGA	.71		p < .001
SF-36		-0.51	p < .001
HAQ-DI	0.56		p < .001
BASDAI	0.61		p < .001
ASQoL	0.49		p = .001
PsAQoL	0.59		p < .001
PsAID	0.64		p < .001
TJC68	0.78		p < .001
SJC66	0.44		p = .003
DAS28	0.69		p < .001
MDA		-0.69	p < .001
ASDAS-CRP	0.72		p < .001

4.1.4.5. ASDAS-CRP

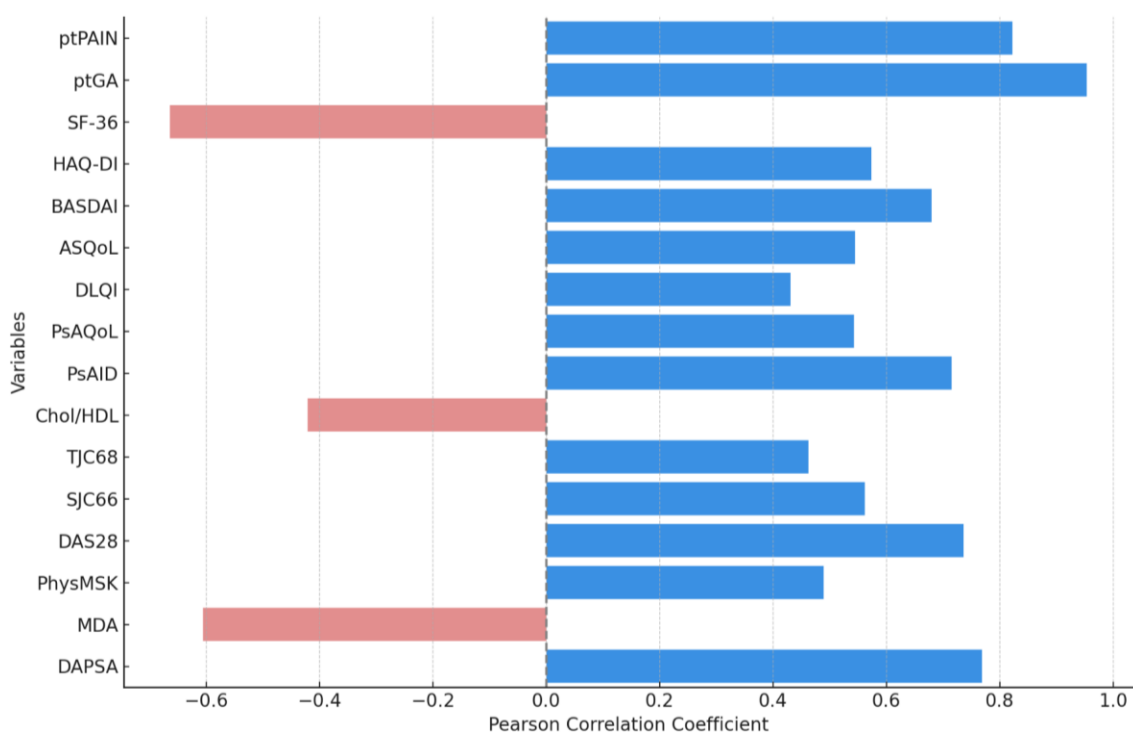
Средното ниво на ASDAS-CRP беше 7.61 (SD = 3.45). Беше извършен тест на Шапиро-Уилк, за да се оцени нормалността на разпределението на данните за ASDAS-CRP. Тестът даде статистика на теста равна на 0.97 и стойност на $p = 0.252$. Тъй като стойността на p надхвърли стандартното ниво на значимост α от 0.05, нулевата хипотеза, че данните са нормално разпределени, не беше отхвърлена. Следователно нивата на ASDAS-CRP при ПсА изглеждаха, че следват нормално разпределение (Фигура 20).



Фигура 20. Хистограма на ASDAS-CRP при ПсА

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" показва 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 показва умерена отрицателна корелация ($r = -.421, p = .006$). "DLQI" имаше умерена положителна корелация ($r = .431, p = .055$).

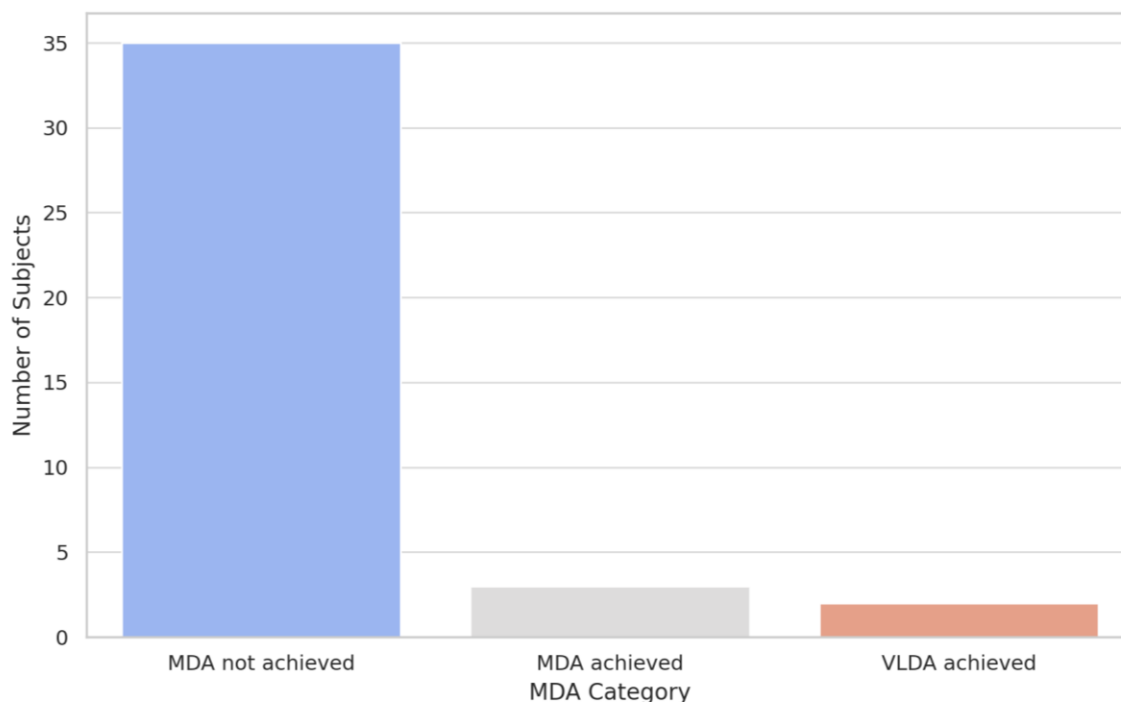


Фигура 21. Бар-плот изобразяващ статистически значимите корелации по Пиърсън с ASDAS-CRP при пациенти с ПсА

4.1.4.6. MDA

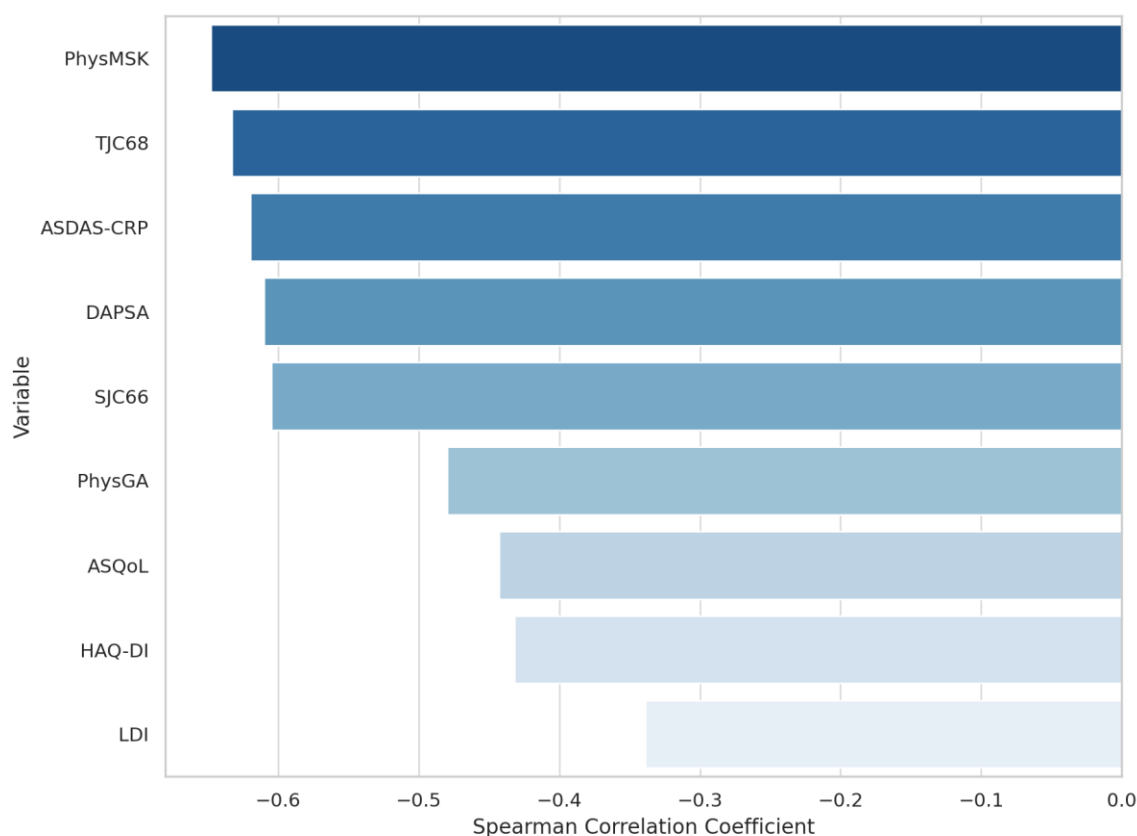
В групата с ПсА беше извършена категоризация на резултатите от Minimal Disease Activity (MDA) в три различни групи: "MDA не е постигнато (резултат < 5)", "MDA постигнато (резултат между 5 и 6)" и "Very low disease activity (VLDA) постигнато (резултат

7)". Категоризацията показва, 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 сора при ПсА

В групата с непостигната минимална болестна активност ($MDA < 5$) няколко клинични и лабораторни променливи проявиха значителни корелации. TJC68 показва 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 показва силна отрицателна корелация ($r = -.443, p = .008$). LDI показва 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

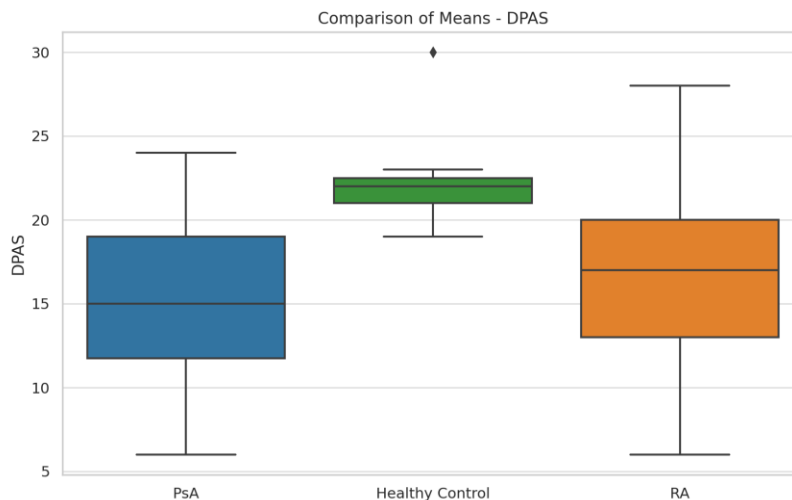
Variable	Mean ± SD
ASQoL	8.12 ± 5.37
DLQI	5.50 ± 5.53
PsAQoL	8.00 (± 5.36)
PsAID	4.61 (± 2.12)

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

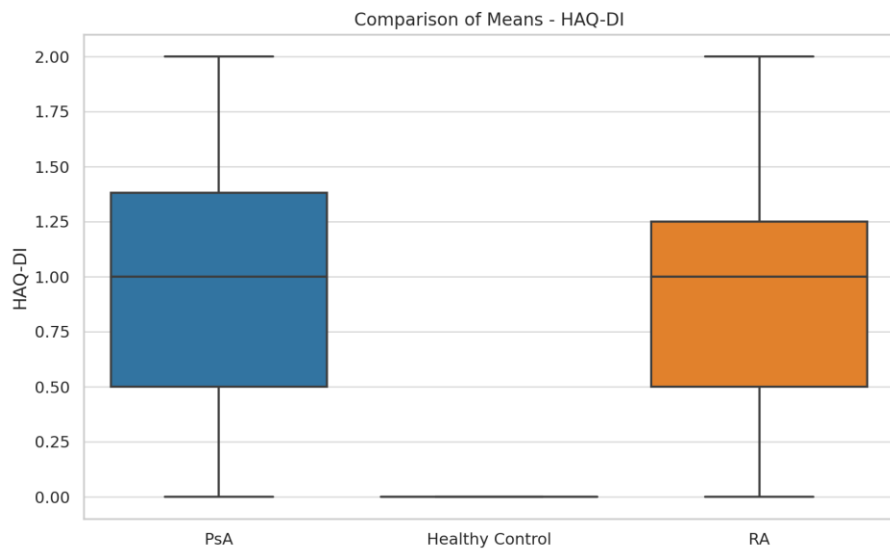
Таблица 8. Специфични индекси за РА

Variable	RA Mean ± SD
RAQoL	11.10 ± 7.18

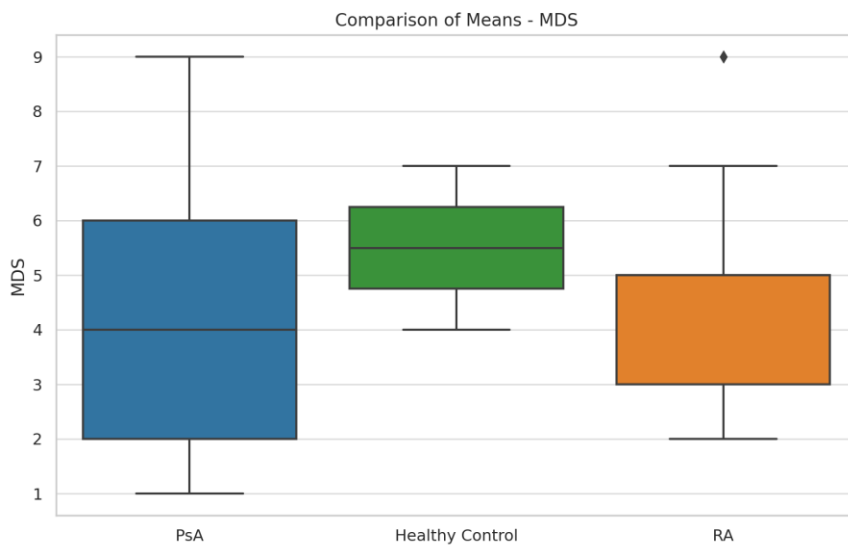
RAQoL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life;



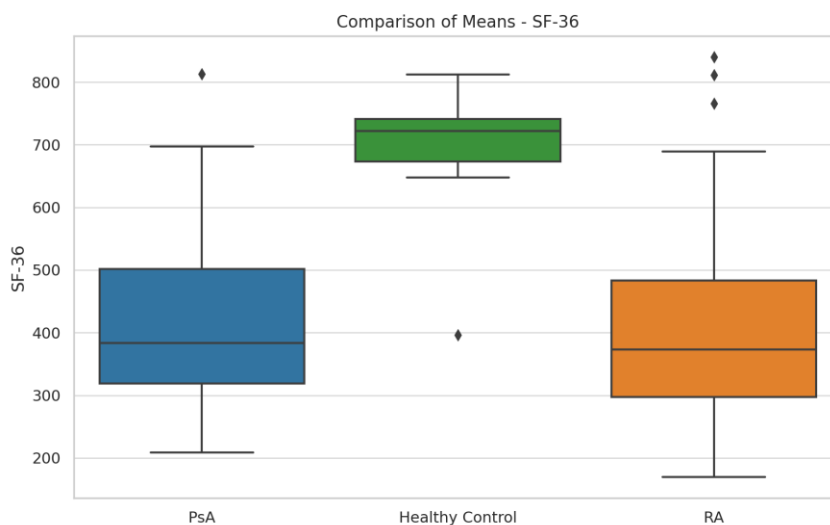
Фигура 24. Бокс-плот изобразяващ разпределението на стойностите на DPAS



Фигура 25. Бокс-плот изобразяващ разпределението на стойностите на HAQ-DI



Фигура 26. Бокс-плот изобразяващ разпределението на стойностите на MDS



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 ($t = -0.98$, $p = .330$).

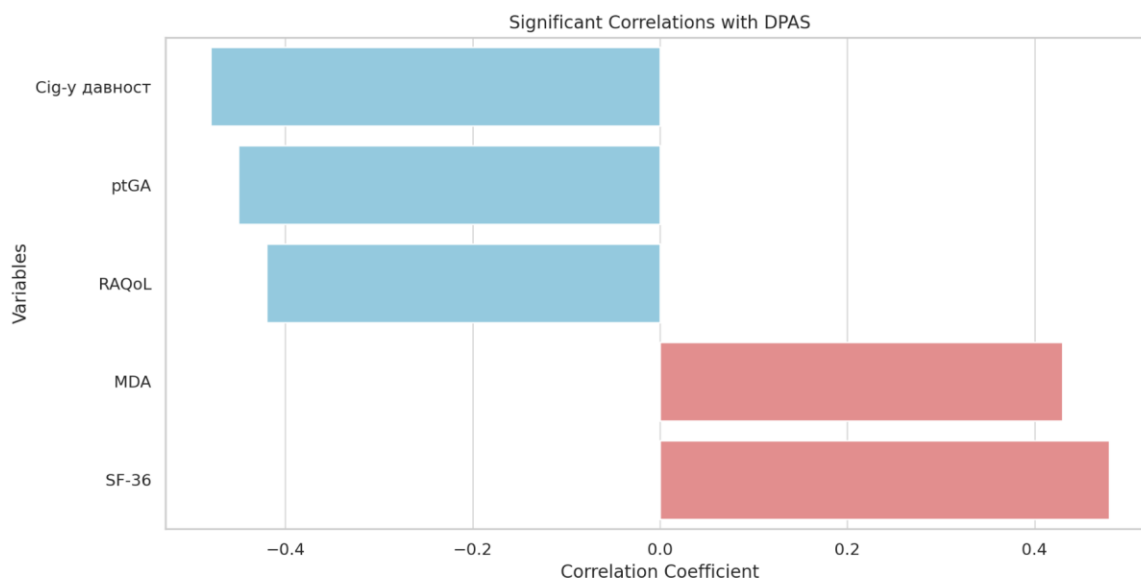
4.2.2. Корелационен анализ

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 показва 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.



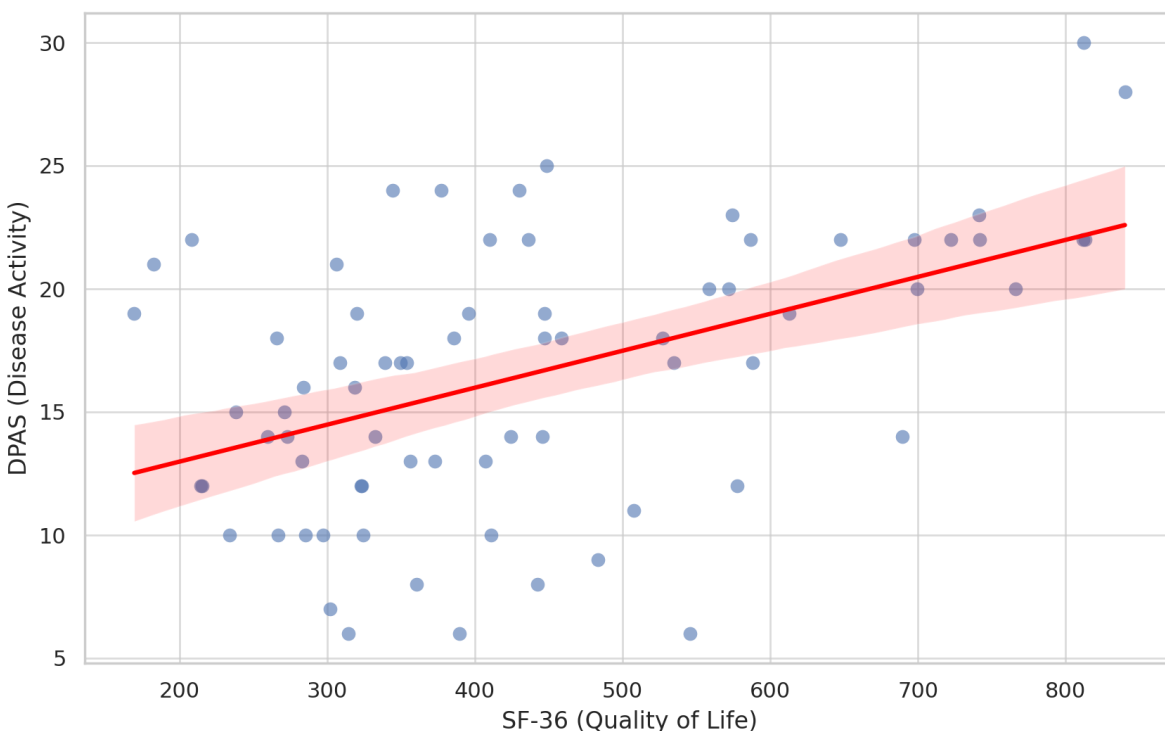
Фигура 28. Сигнификантни корелации с DPAS

4.2.3. Регресионен анализ

Регресионен анализ показва, 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.

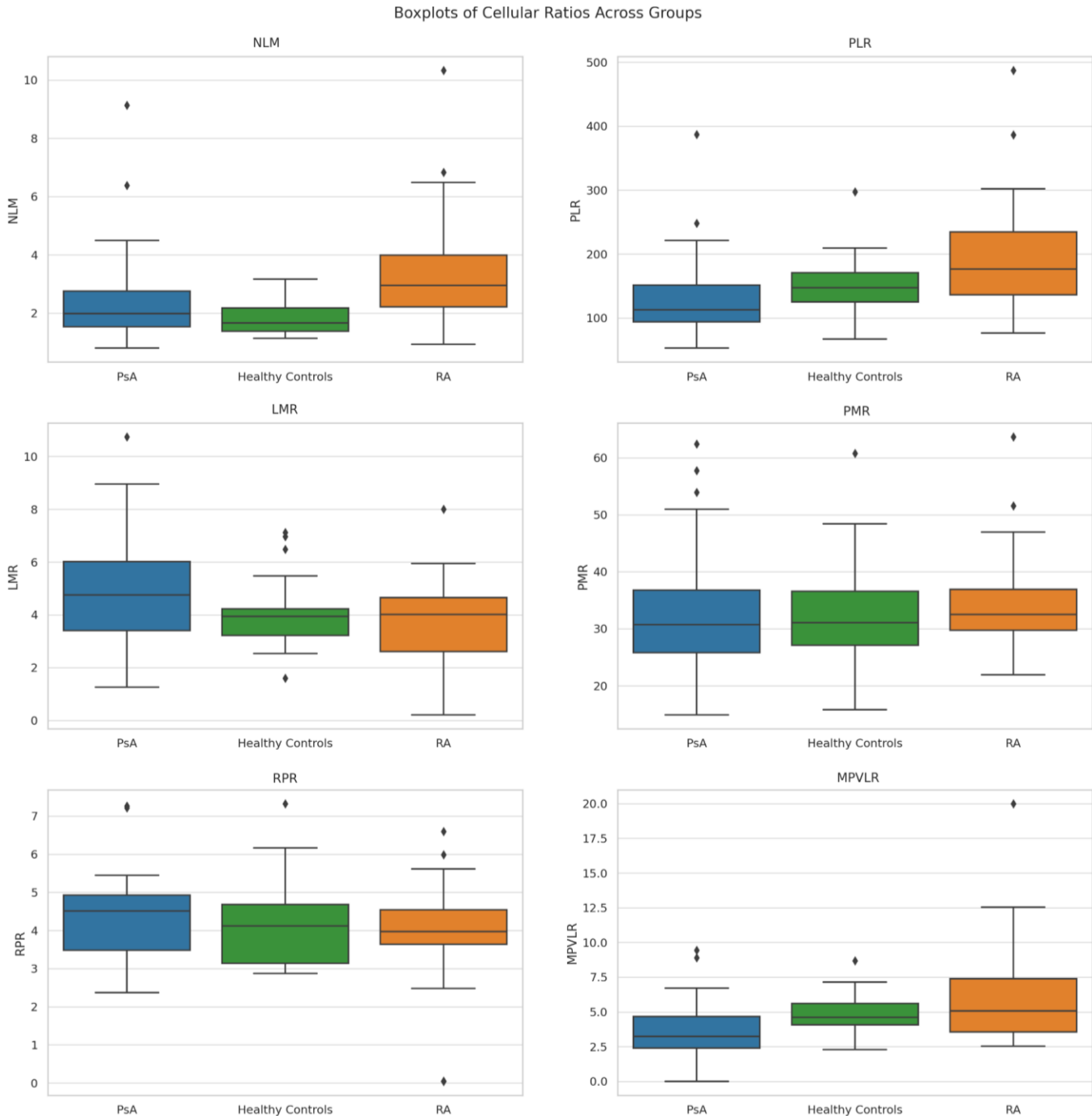


Фигура 29. Регресионен анализ на SF-36 и DPAS

4.3. Клетъчни съотношения

4.3.1. Дескриптивна 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

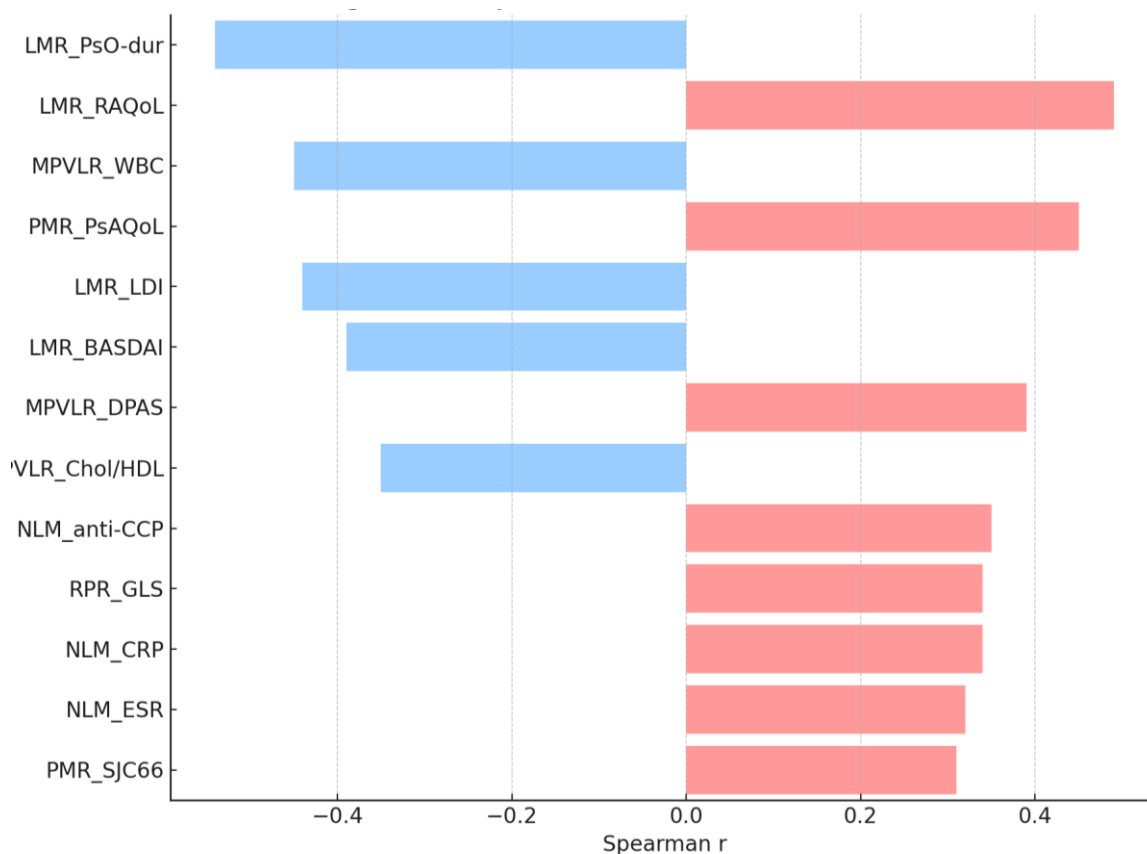
За съотношението на NLM бяха намерени значими разлики между групите на ПсА и РА ($U = 359.0$, $p = .004$) и между групите на Здрави контроли и РА ($U = 119.0$, $p < .001$). Въпреки това не беше намерена значима разлика между групите на ПсА и Здрави контроли ($U = 481.0$, $p = .207$). Подобно на това, 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 показва 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 показва 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 показва 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.



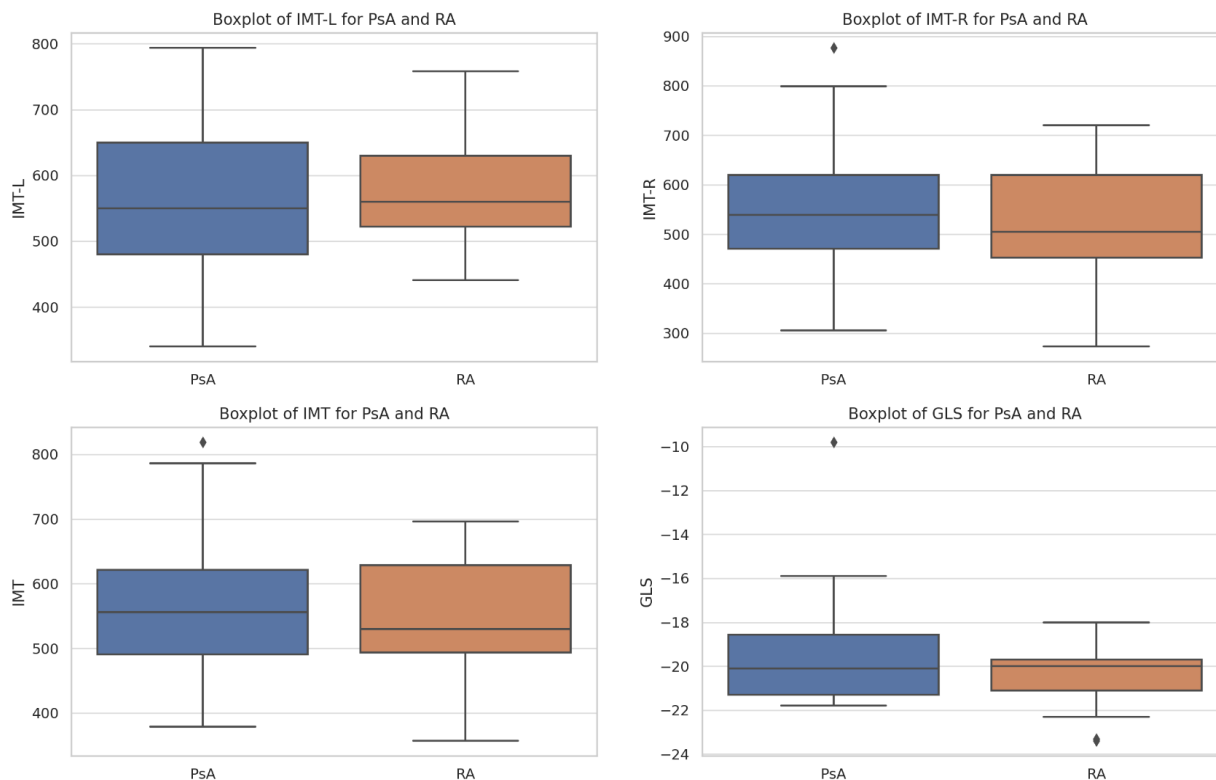
Фигура 31. Статистически значими корелации по Спирман между клетъчни съотношения и други маркери.

4.4. Ултрасонографски изследвания

4.4.1. ИМТ анализ

Измерената ИМТ на лявата каротидна артерия (ИМТ-L) при ПсА имаше средна стойност от 566.76 (SD = 109.86), докато за РА3 беше 575.37 (SD = 83.21). ИМТ на дясна каротидна артерия при ПсА (ИМТ-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.

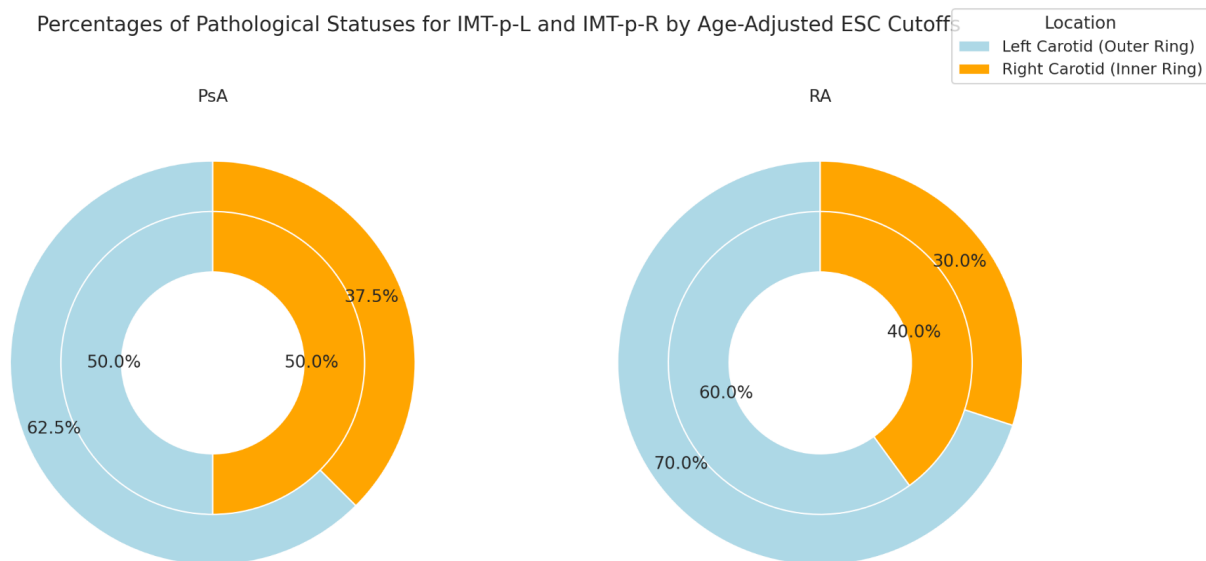


Фигура 32. Бокс-плотове показващи разпределението на IMT, IMT-L, IMT-R и GLS при пациенти с ПсА и РА

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 перцентил и възраст, бяха изчислени процентите на

патологичните стойности на лява и дясна каротида (IMT-p-L и IMT-p-R) [226]. 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).

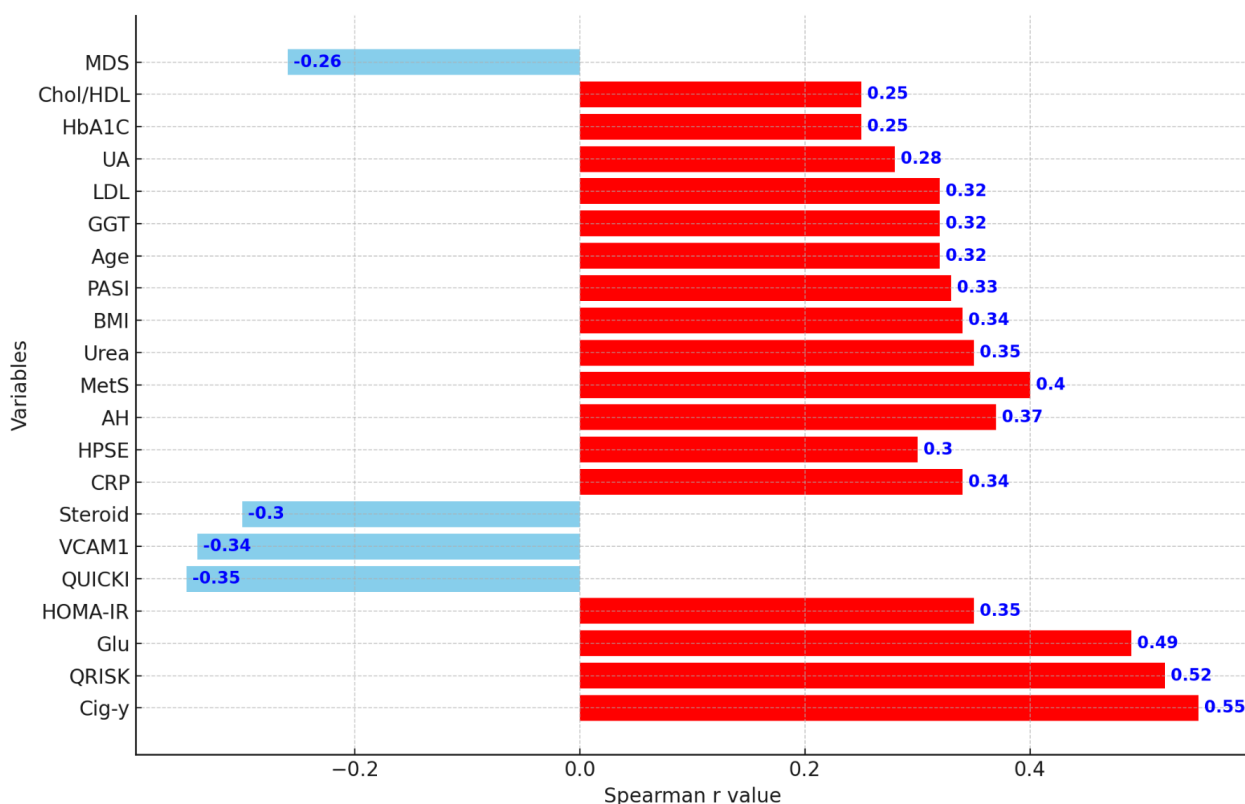


Фигура 33. Процентно разпределение на патологични IMT на лява и дясна каротидна артерия при пациенти ПсА и РА.

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 конвенционалното 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 конвенционалното ниво на значимост от 0.05, което показва, че не съществуваша 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 ($r =$

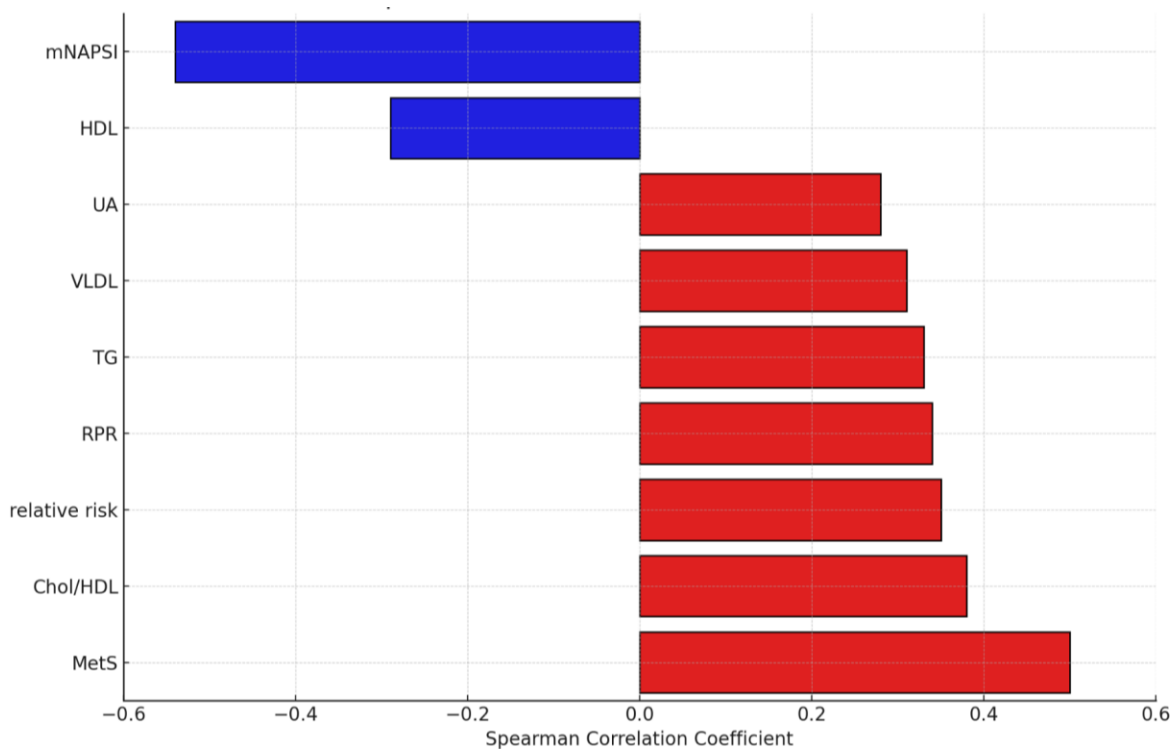
0.49, $p < .001$). Слаби корелации се наблюдаваха между ИМТ и НОМА-IR ($r = 0.35$, $p = 0.003$) и QUICKI ($r = -0.35$, $p = 0.003$). Слаби отрицателни корелации бяха установени с VCAM1 ($r = -0.34$, $p = 0.008$). Употребата на стероиди също показва слаба отрицателна корелация с ИМТ ($r = -0.3$, $p = 0.016$). 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 показва умерена корелация с ИМТ ($r = 0.4$, $p < .001$), 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 ИМТ (Фигура 34).



Фигура 34. Бар-плот визуализиращ значими корелации по Спирман между ИМТ 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 подобрене 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. Барплат визуализиращ корелационните коефициенти на Спирман между GLS и други маркери.

Съотношението Chol/HDL показва 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 показва положителна, но статистически незначителна корелация с GLS.

4.4.3. Регресионни модели

След провеждането на множествена линейна регресия следните променливи се оказаха статистически значими при предсказването на величината на ИМТ. Конкретно, наличието на метаболитен синдром имаше коефициент от 51.70 ($p = .036$), възрастта имаше коефициент от 2.54 ($p = 0.003$), активното лечение със глюкокортикоид имаше коефициент от -42.53 ($p = 0.012$), и серумната глюкоза имаше коефициент от 22.03 ($p = .023$).

В логистичния регресионен модел бяха включени предикторите като наличие на лечение с DMARDS, възраст, HbA1C, DPAS, MDS и DAS28, като дихотомната променлива за патологична ИМТ служеше като целева променлива. Три предиктора - DMARDS, HbA1C и MDS - бяха статистически значими. Променливата DMARDS имаше отрицателен коефициент от -0.834 ($p = .012, 95\% \text{ CI } [-1.485, -0.182]$), подкрепяйки идеята, че използването на DMARDS се свързва с намалена вероятност за патологичен ИМТ. HbA1C имаше положителен коефициент от 0.859 ($p = .021, 95\% \text{ CI } [0.131, 1.586]$), което показва, че по-високите нива на HbA1C корелират с увеличена вероятност за наличие на патологичен ИМТ. MDS имаше отрицателен коефициент от -0.841 ($p = .018, 95\% \text{ CI } [-1.534, -0.147]$), показвайки, че по-високите стойности на MDS т.е. по-стриктно спазване на средиземноморска диета са свързани с намалена вероятност за патологичен ИМТ. Други предиктори като възраст, DPAS и DAS28 не достигнаха статистическа значимост. Важно е да се отбележи, че възрастта се приближава до статистическа значимост със стойност на p

= .053 Стойността на функцията на модела беше 0.529, което показва за добра пригодност на модела (Таблица 9).

Таблица 9. Предиктори на ИМТ

Predictor	Coefficient	Standard Error	Z-value	P-value
DMARDs	-4.70	1.743644	-2.69	0.006
age	0.14	0.076743	1.93	0.052
НbA1C	2.46	0.920138	2.67	0.007
DPAS	-0.14	0.123245	-1.2	0.228
MDS	-1.52	0.571026	-2.66	0.007
DAS28	-0.48	0.561782	-0.86	0.388

DMARDs - Disease-modifying antirheumatic drugs; **age** - възраст; **НbA1C** - гликиран хемоглобин; **DPAS** - Dijon physical activity score; **MDS** - Mediterranean diet score; **DAS28** - Disease Activity Score 28 joints;

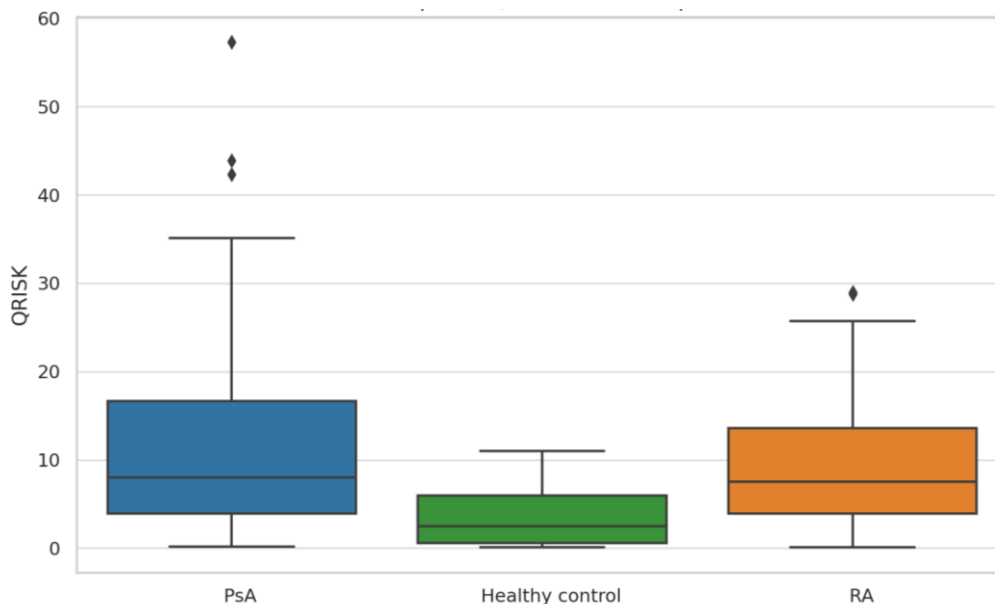
4.5. Сърдечносъдов риск - QRISK

4.5.1. Дескриптивен и корелативен анализ

Описателната статистика за стойностите на QRISK при ПсА показва 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.

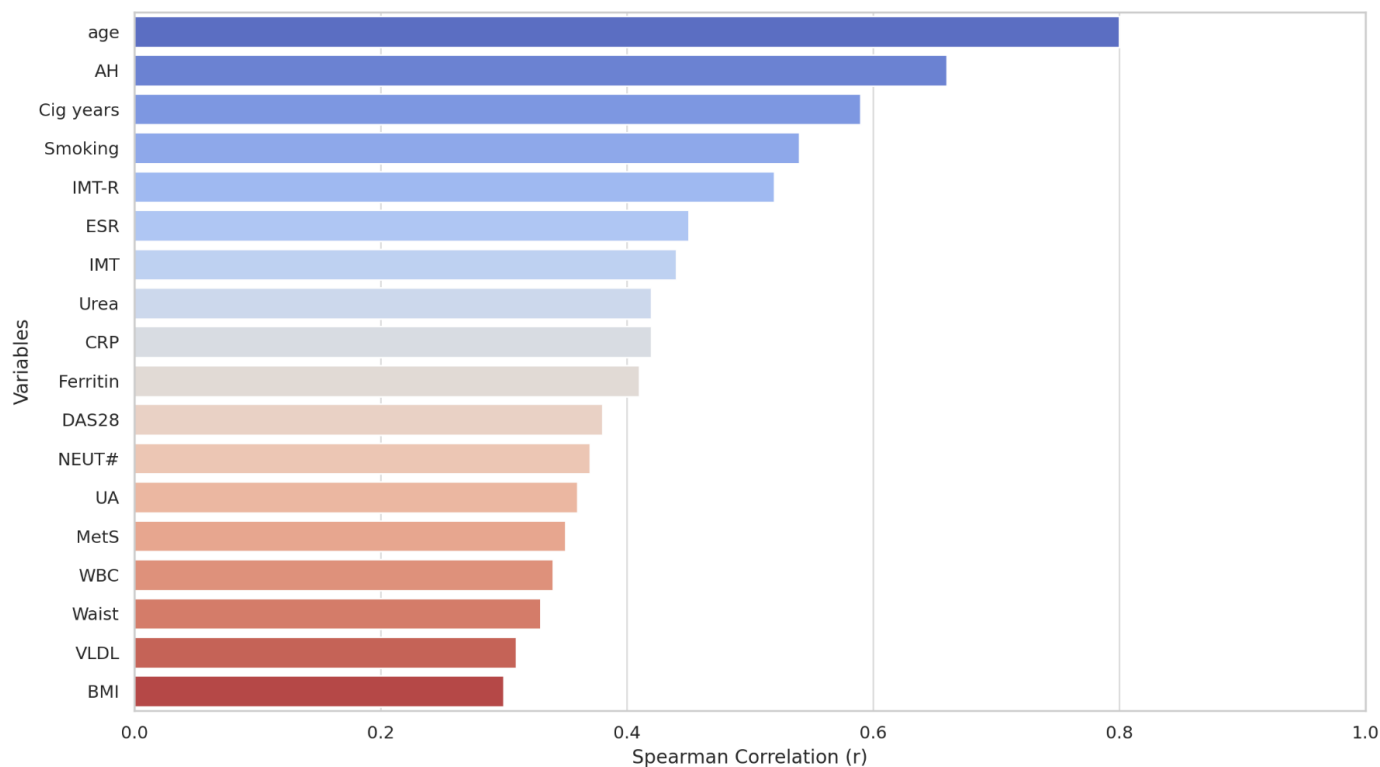
За оценка на нормалността на разпределение беше използван тестът на Шапиро-Уилк. За ПсА, тестът показва значително отклонение от нормалността ($p < .001$). Групата на здравите контроли не показва значително отклонение от нормалното разпределение ($p =$

.236), докато групата на РА показва 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

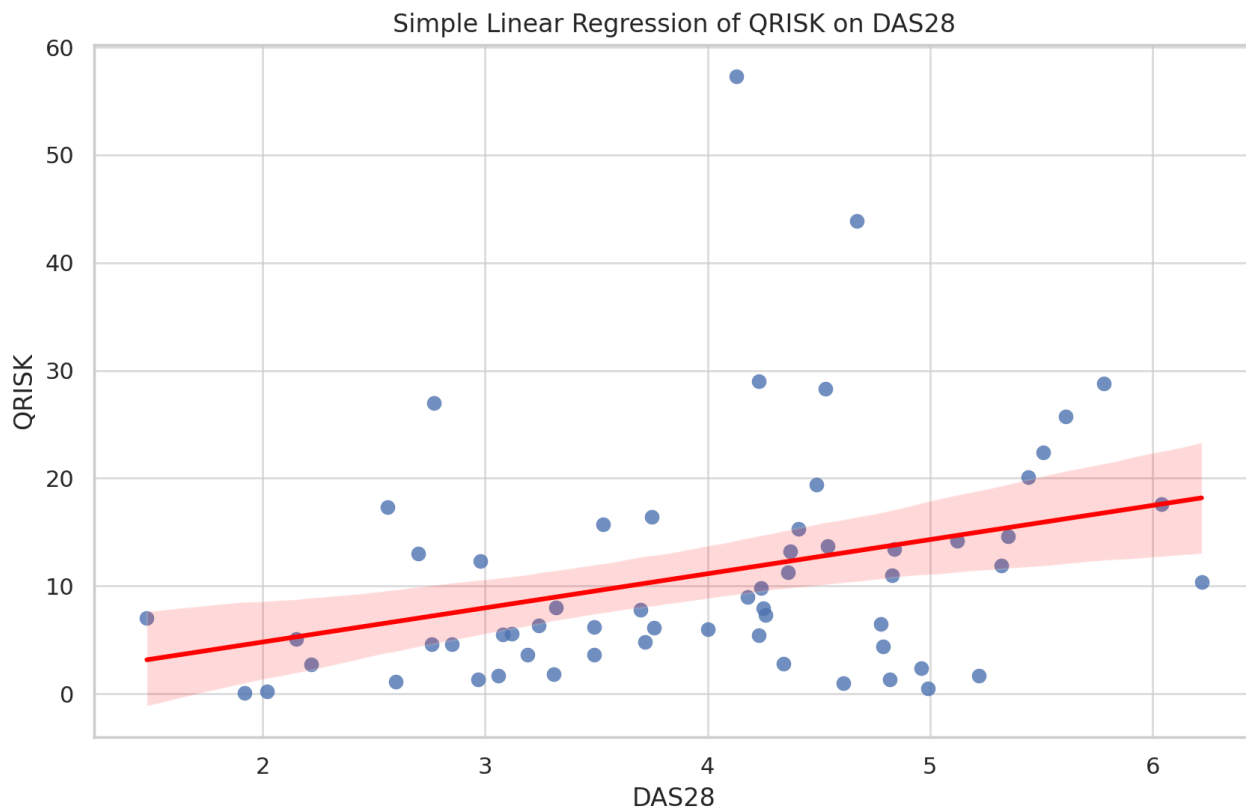
Възрастта показва много силна и статистически значима корелация с "QRISK" ($r = .80$, $p < .001$). Също така, артериалната хипертония също демонстрира много силна и статистически значима корелация с QRISK ($r = .66$, $p < .001$). Години тютюнопушене има силна и статистически значима корелация с "QRISK" ($r = .59$, $p = .004$). Подобно на това активното пушене ($r = .54$, $p < .001$) и ИМТ 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 ИМТ ($r = .44$, $p < .001$), 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.

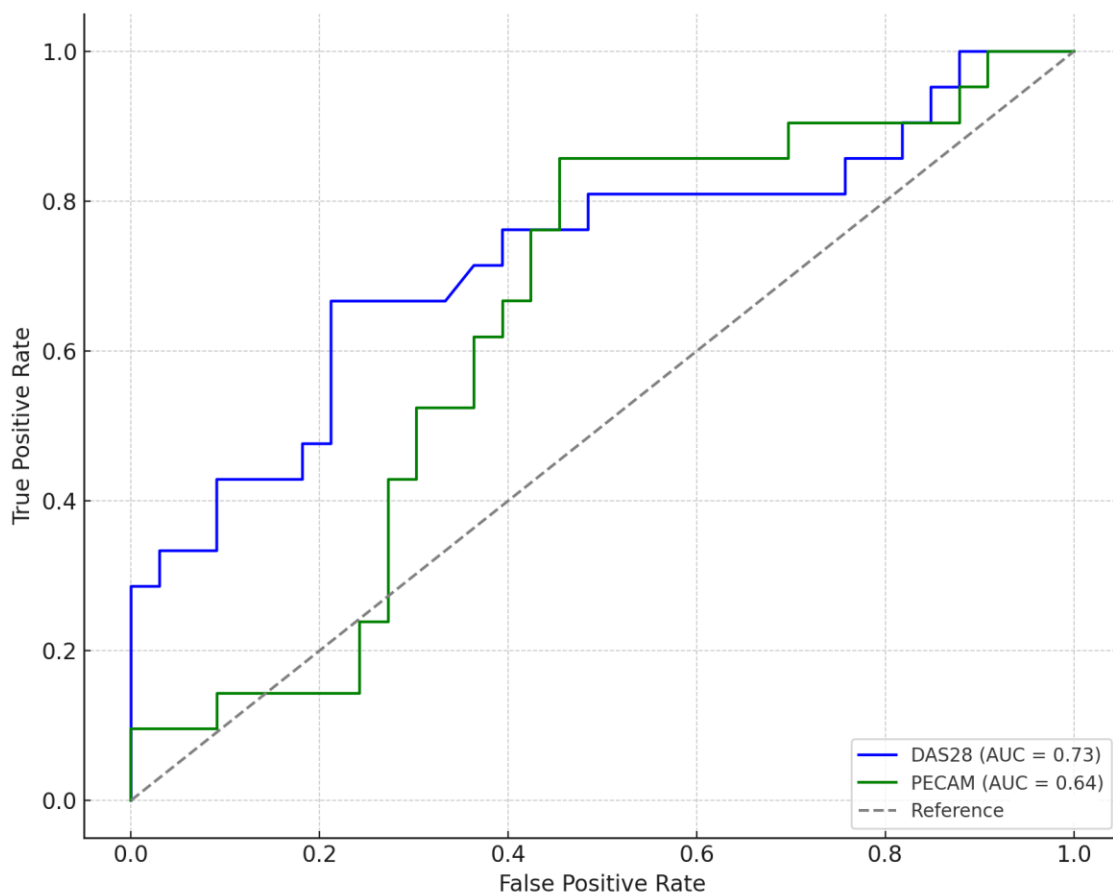
За PECAM, AUC е 0.636 (95% CI: 0.507 - 0.766), което показва задоволителна предиктивна стойност. За DAS28, калкулирания AUC бе 0.725 (95%[CI]: 0.605 - 0.845), като моделът показва добра предиктивна стойност. Достигнатата сигнификантност ни дава основание да приемем добра диагностична способност на тези 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 $\mu\text{g/mL}$ 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

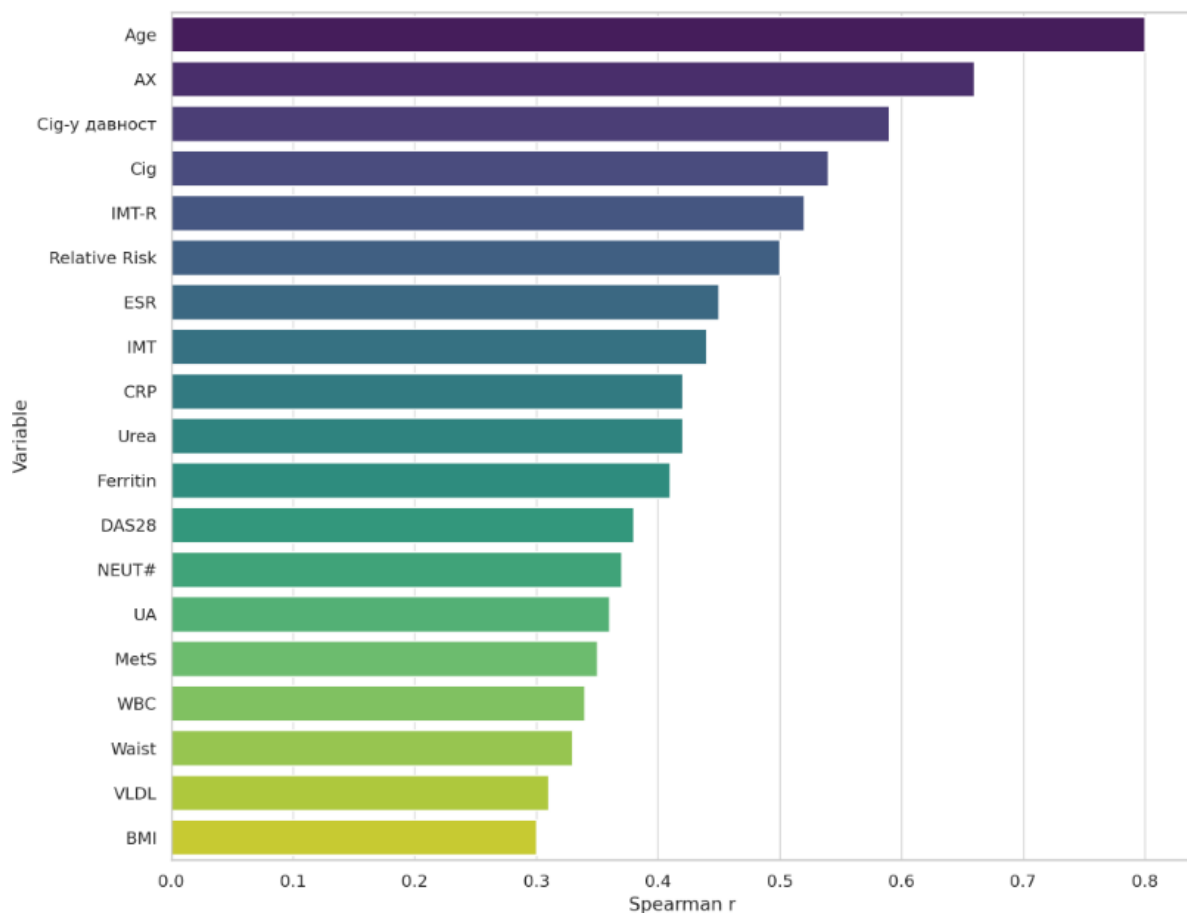
Variable	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
DAS28	4.37	61.9	78.7	65.0	76.4
PECAM	3188	80.9	54.5	53.1	81.8

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 показва статистически значима разлика ($U = 416$, $p = .022$). Подобно на това сравнението между PsA и РА също показва 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 PsA и другите две групи, докато не се наблюдава статистически значима разлика между групите на Здрави контроли и РА.

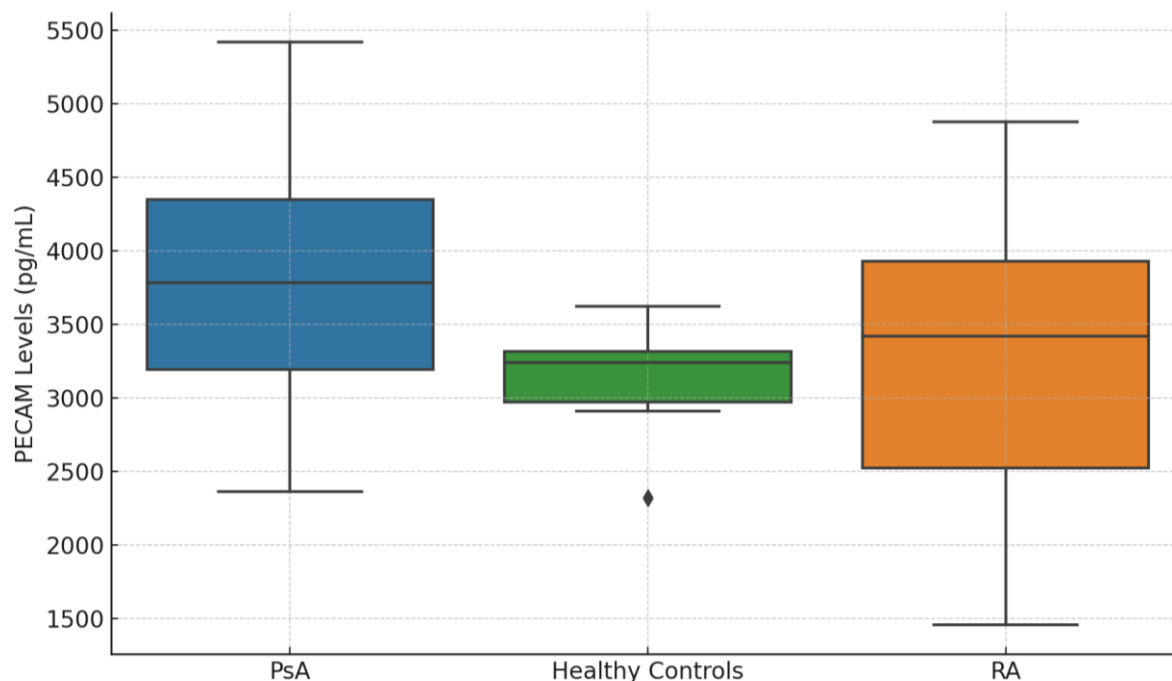


Фигура 41. Корелационен анализ по Спирман за VCAM с други променливи.

Анализът по корелацията на Spearman между VCAM1 и различни променливи показва различни степени на връзки (Фигура 41). "Възраст" демонстрира много силна положителна корелация с VCAM1 ($r = .80$, $p < .001$). Артериалната хипертония също показва 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. ИМТ 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" ($r = .45$, $p < .001$), "ИМТ" ($r = .44$, $p < .001$), "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).

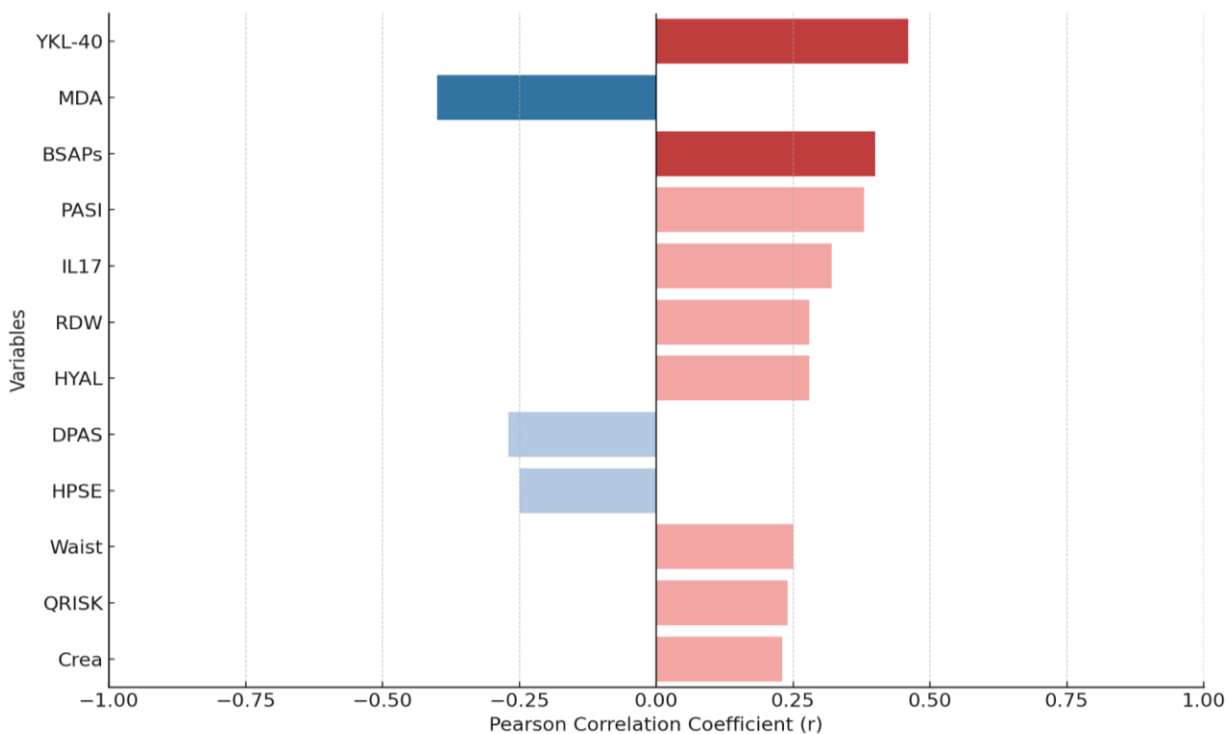


Фигура 42. Бокс-плот показващ разпределението на PECAM между групите

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 укажат потенциалната роля на PECAM като дискриминативен биомаркер при псориатричен артрит.

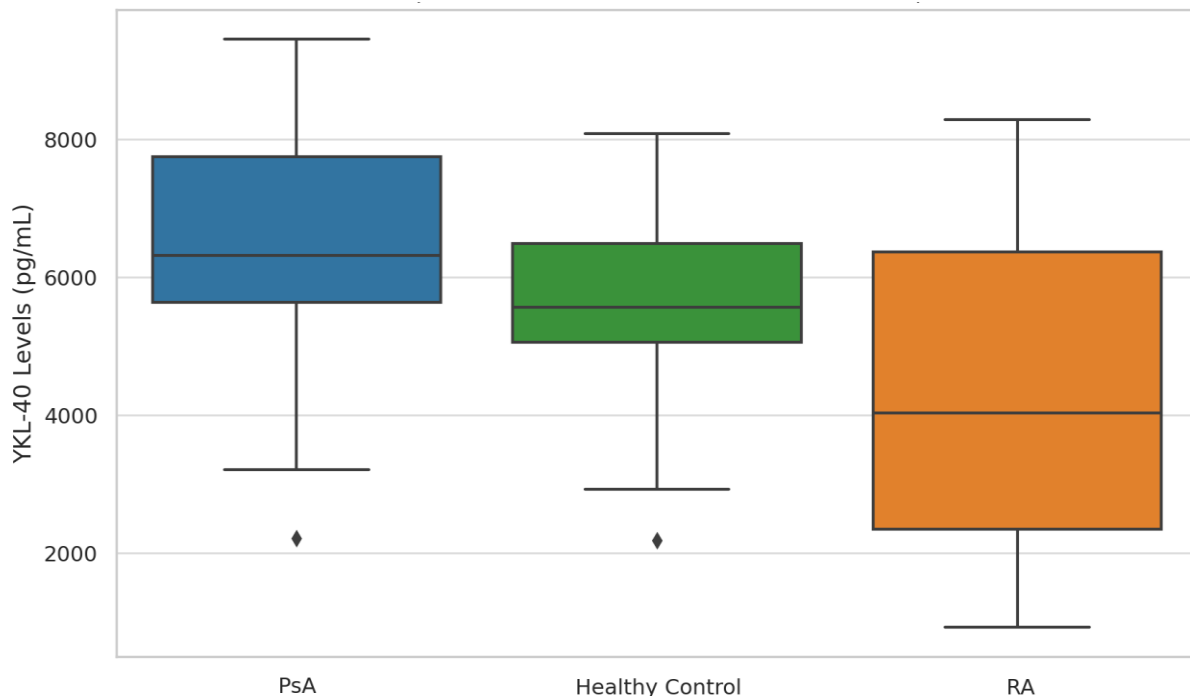
Анализът с корелация по Пиърсън показва конкретни връзки между PECAM и различни други променливи (Фигура 43). YKL-40 показва умерена положителна корелация с PECAM ($r = .46$, $p < .001$), което указва на статистически значима връзка. MDA имаше умерена отрицателна корелация с PECAM ($r = -.40$, $p = .030$), докато BSAPs прояви умерена положителна корелация ($r = .40$, $p = .030$), като и двете бяха статистически значими. Също така, PASI също показва 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 показва 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.



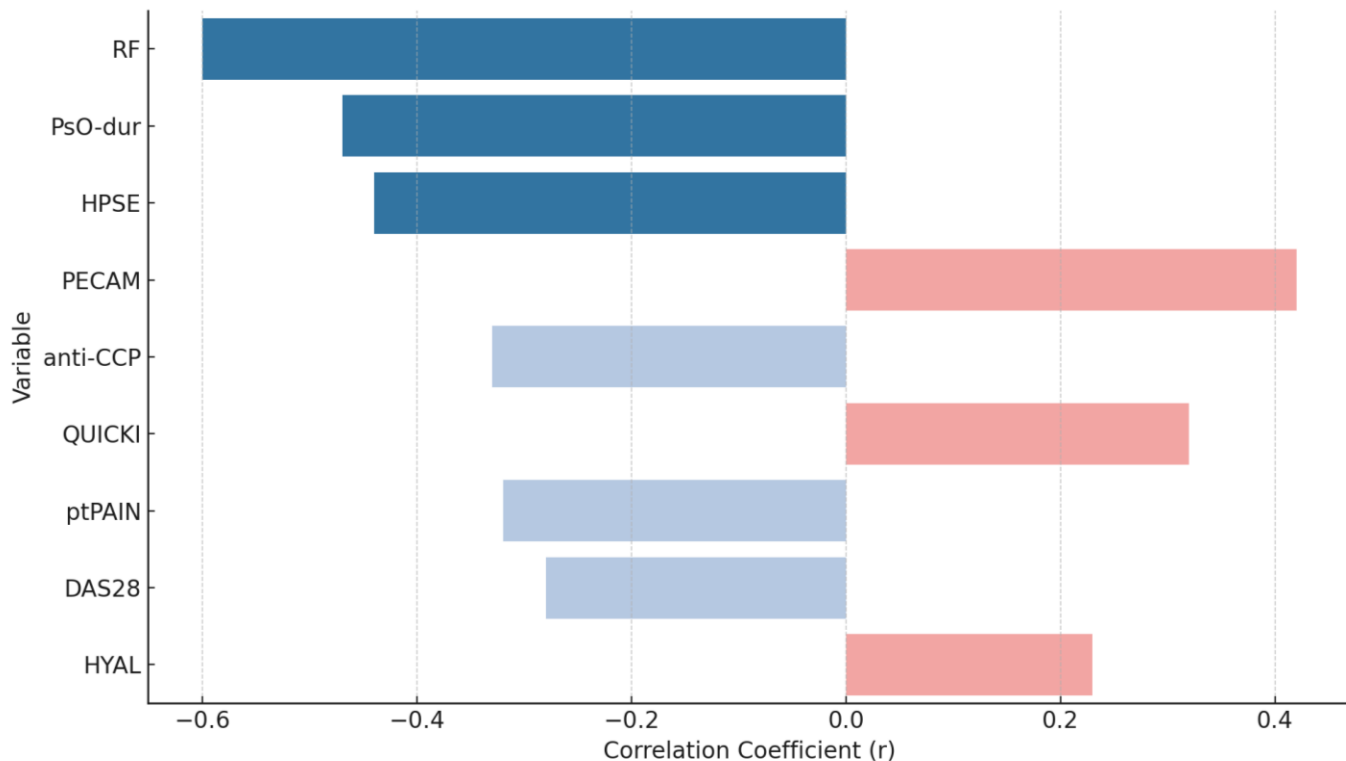
Фигура 43. Бар-плот визуализиращ корелациите на PECAM с ключови маркери.

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 показва 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

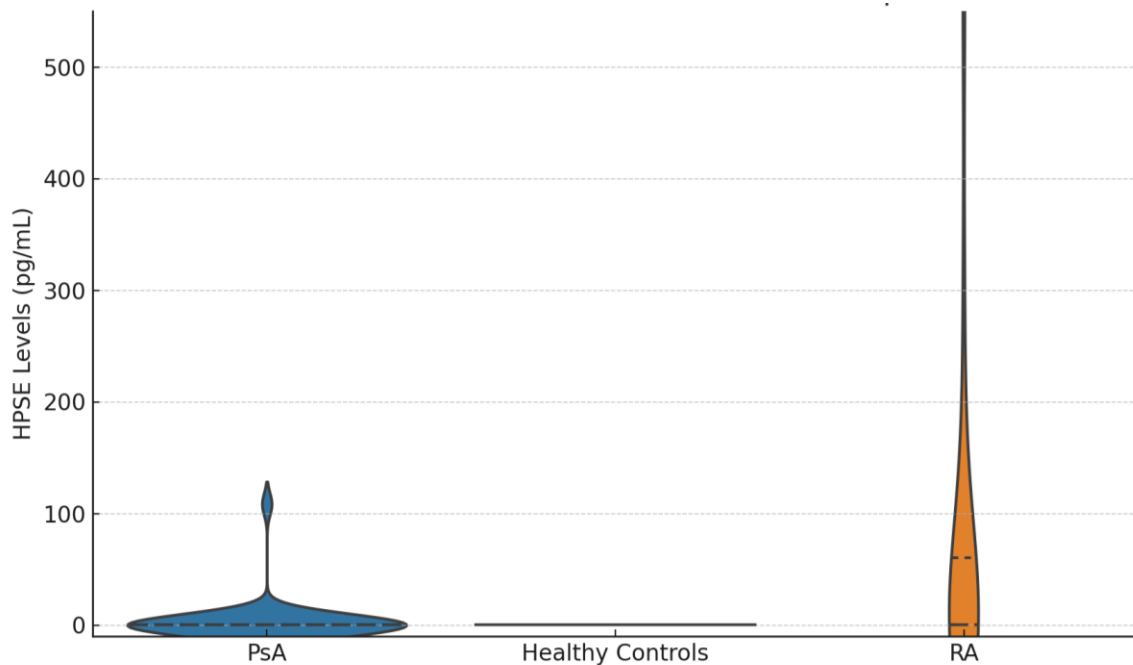


Фигура 45. Бар-плот визуализиращ статистически значими корелации на YKL-40 с други маркери.

Анализът на корелацията между променливата YKL-40 и други биомаркери и клинични показатели в набора от данни разкри различни взаимоотношения (Фигура 45). Конкретно, RF показва силна отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -0.6$, $p < .001$). 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 показва умерена отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -0.47$, $p = .008$), което указва, че по-голямата псориазиса са свързани с по-ниски нива на YKL-40. HPSE също изяви умерена отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -0.44$, $p < .001$). Обратно, PECAM показва умерена положителна корелация с YKL-40 ($r = 0.42$, $p < .001$), което предполага, че по-високите нива на PECAM са свързани с по-високи нива на YKL-40. Допълнително, anti-CCP ($r = -0.33$, $p = .004$) и QUICKI ($r = 0.32$, $p = .004$). ptPAIN също прояви слаба отрицателна корелация с YKL-40 ($r = -0.32$, $p = .013$). DAS28 ($r = -0.28$, $p = .029$) и HYAL ($r = 0.23$, $p = .040$) също показаха слаби корелации.

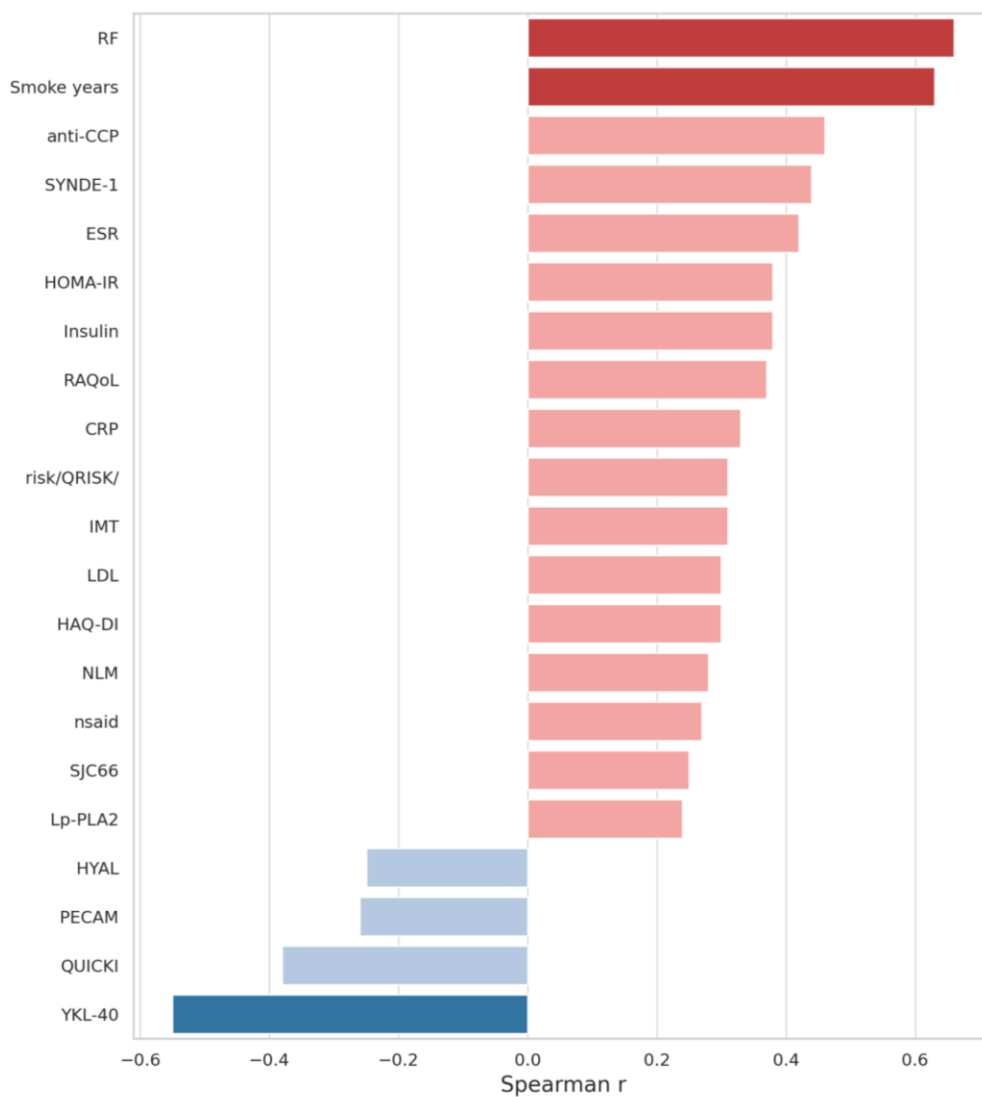
4.6.4. Heparanase

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 \approx 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. Р-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-у 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 показва 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 "НОМА-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. Корелации 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).

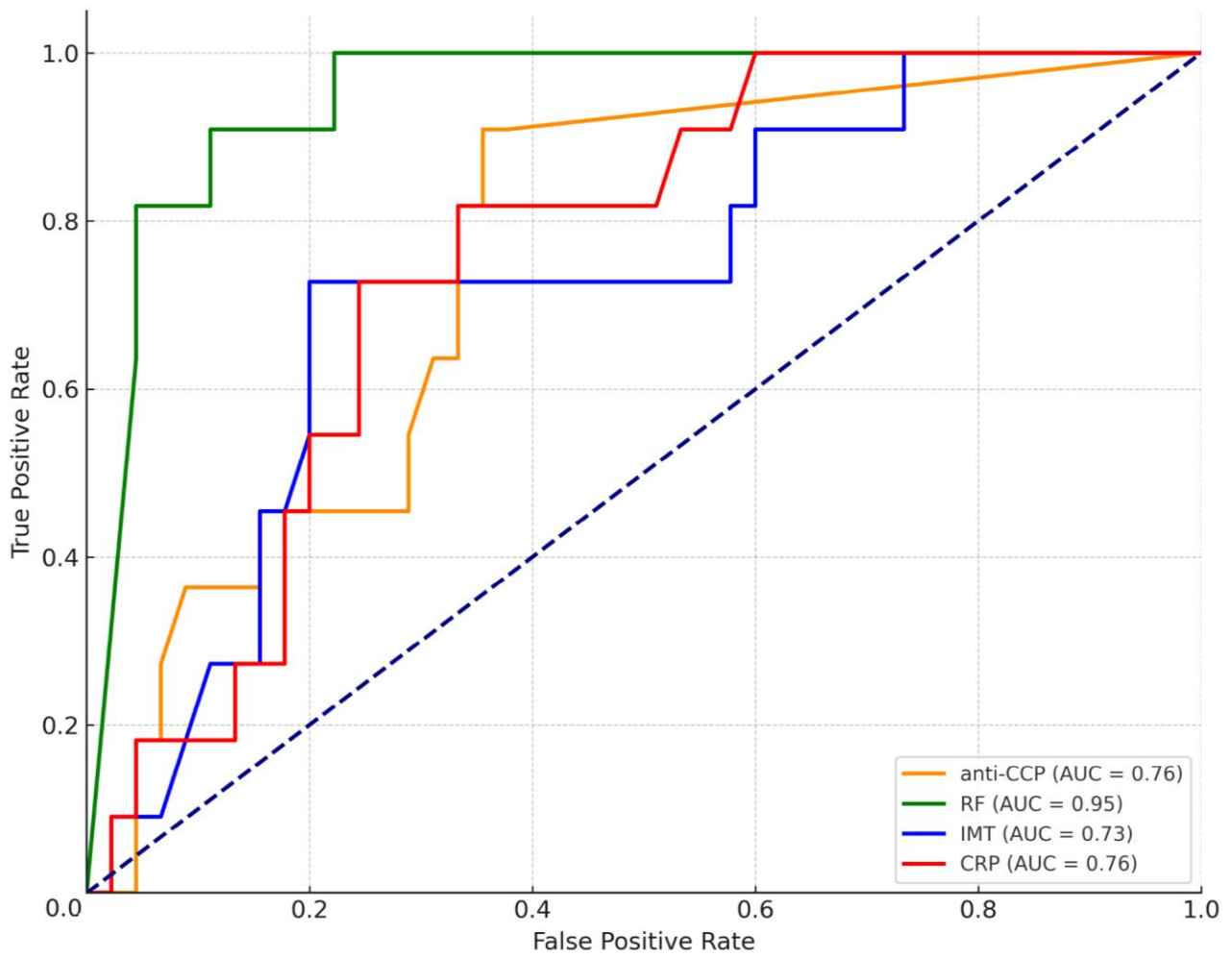
Оптималната “cut of” стойности са представени на Таблица 13. Това представлява точката на ROC кривата, която максимизира истинския положителен процент, минимизирайки процента на фалшиво положителните, предоставяйки най-добрия баланс между чувствителност и специфичност за този предиктор.

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:

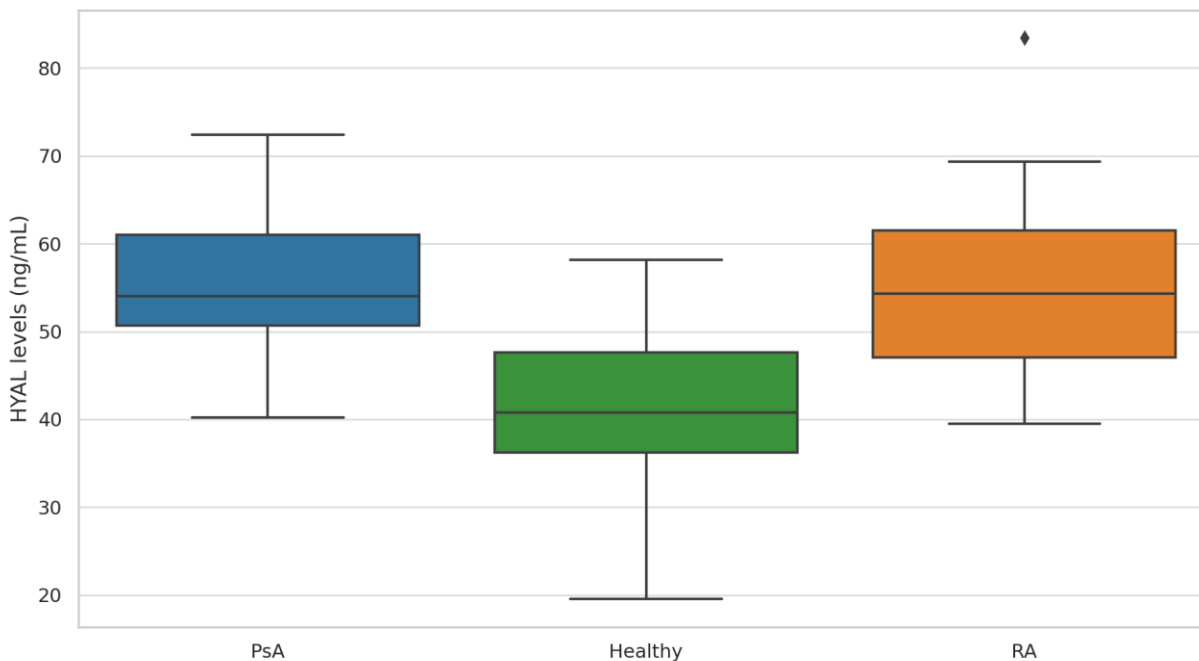
Variable	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
anti-CCP	41.9	81.82	64.44	36.00	93.55
RF	256.0	81.82	88.89	64.29	95.24
IMT	617.5	63.64	80.00	43.75	90.00
CRP	5.7	72.73	75.56	42.11	91.89

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

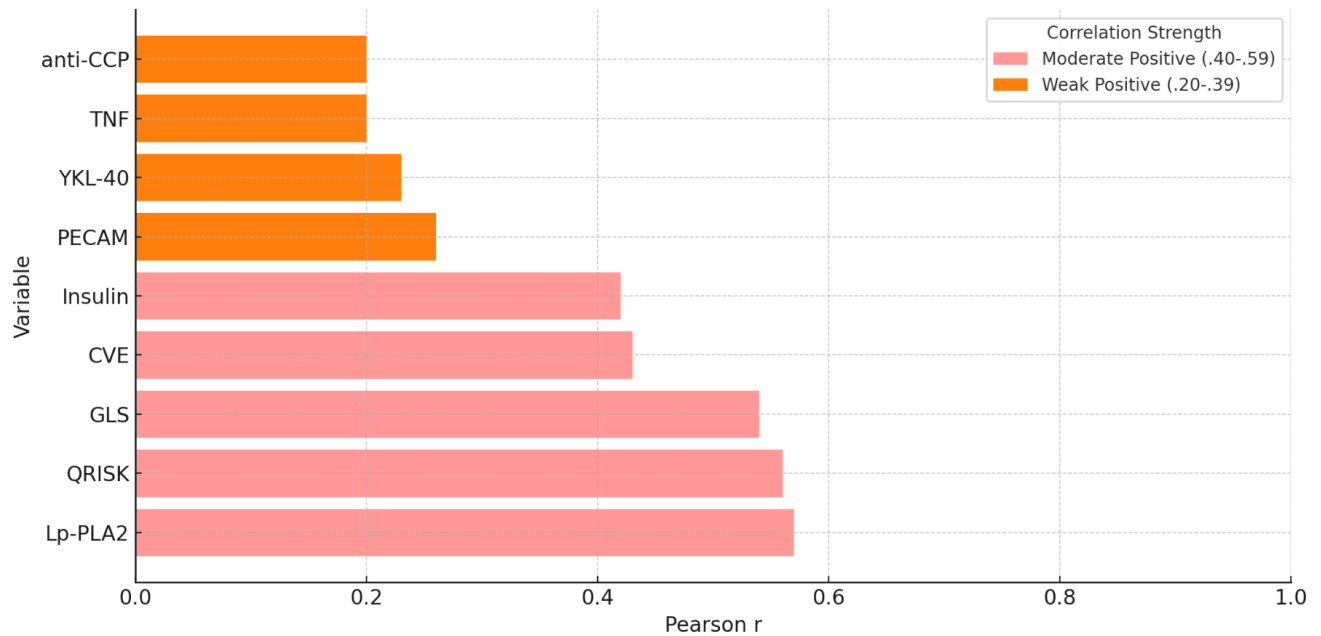
Описателната статистика показва, че групата с ПсА имаше средно ниво на HYAL от 55.69 ng/mL (SD = 8.72). Това беше забележимо по-високо в сравнение с контролната група, която показва средно ниво на SD от 40.45 (SD = 9.75). Групата с РА също показва относително високо средно ниво на HYAL , което беше (SD = 10.81) (Фигура 49). Нормалността на нивата на HYAL беше оценена за всяка група с теста на Шапиро-Уилк. Получените р-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 РА не беше наблюдавана значителна разлика в нивата на HYAL ($p = .818$).



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

HYAL показва 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 $p > 0.05$.

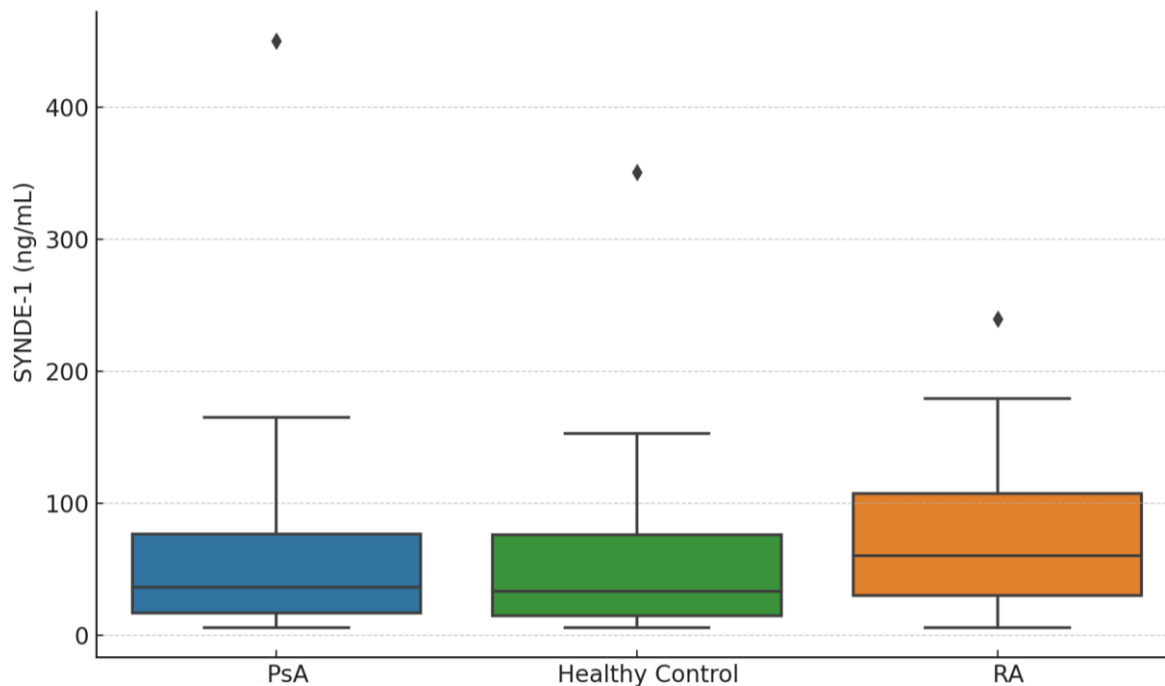


Фигура 50. Корелационен анализ с хиалуронидаза (HYAL). **anti-CCP:** Antibodies to Citrullinated Peptide; **TNF:** Tumor Necrosis Factor Alpha; **YKL-40:** Chitinase-3-like protein 1; **PECAM:** Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1; **GLS** global longitudinal strain; **Lp-PLA2:** Lipoprotein-associated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

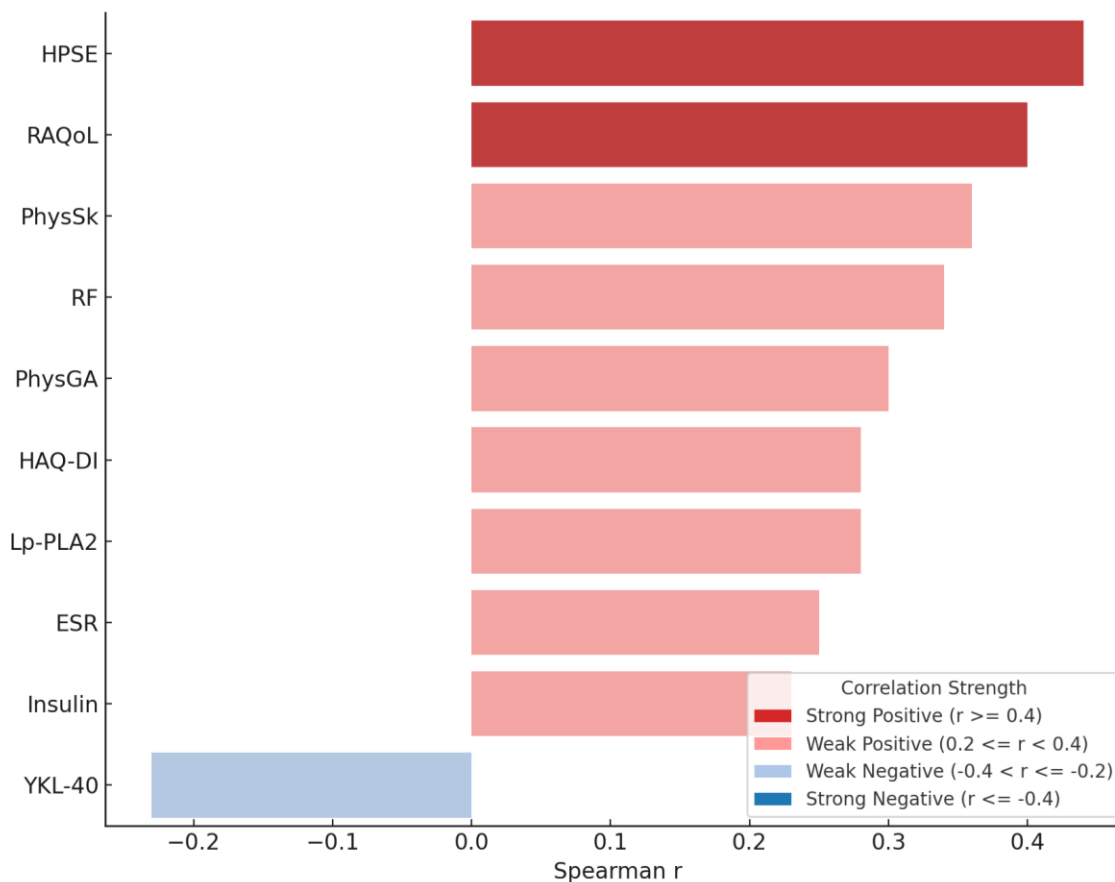
значима разлика ($p = 0.190$). Между Здравите контроли и РА също не беше установена значима разлика ($p = 0.129$). Следователно, SYND-1 може да не служи като различаващ биомаркер между тези групи на базата на текущите данни.



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 показва 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.



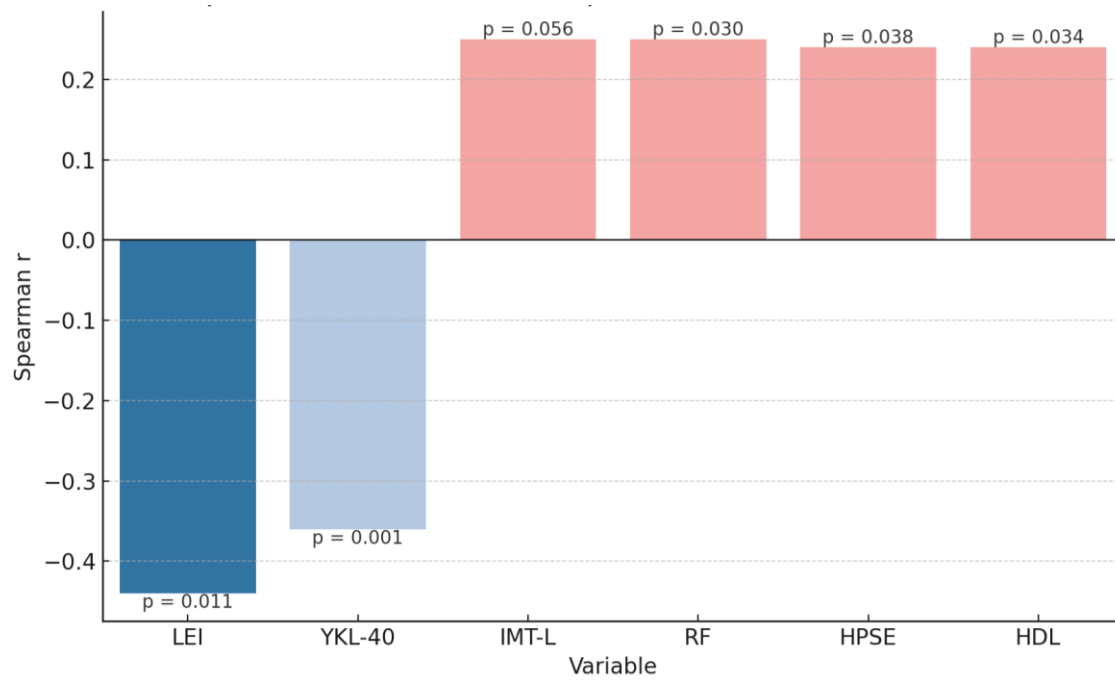
Фигура 52. Сигнификантни корелации със SYND-1

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 показва, 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 показва статистически значими разлики между псориатичния

артрит и здравите контроли ($p = .167$), между псориазичния 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, ИМТ стойност на лява каротида ИМТ-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 ИМТ-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 показва 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 [227]. 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 [228,229]. Установено, е че CRP е значително повишен шест месеца преди миокарден инфаркт (МИ) при пациенти с РА, като се установява силна връзка между високите нива на CRP и появата на МИ [230].

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 артритата 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 артритата. Това подчертава значението на ранните и проактивни терапевтични интервенции при лечението на ПсА. Също открихме, че удължената продължителност на артритата 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 [231]. 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 [232]. 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 [233].

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, псориазиатичният 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 остейт, формиране на нова кост (осифициращ ентезит) и ентезиални ерозии, възпаление на синовиалната мембрана и съседните меки тъкани [234]. 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 [235]. Appel и Braun също посочват, че синовитът при СпА е от второстепенно значение, особено в сравнение с други възпалителни ставни заболявания, като ревматоиден артрит [236]. 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 [237].

Цитокините, продуцирани в отговор на имунната активация, играят ключова роля в имунопатогенезата на хроничните възпалителни артрити. Експесивните, понижените или абнормните цитокинови отговори значително допринасят за имуномедираното 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 (2.7кратно), 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 [238,239] и РА [240], 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 [241]. 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) [242]. 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 [243–245]. 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 [238,246].

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) [247,248].

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 експлантати при заболяването [249,250]. В подкрепа на посоченото, съществуват известни доказателства за подобрене 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 [251]. Следва да се има предвид, че са докладвани проучвания, внушаващи по-голяма значимост на Th1 клетките от Th17 клетките за възпалението при РА [252].

В проучване на Venham и съавтори концентрацията на IL-17, секретирани от стимулирани периферни кръвни мононуклеарни клетки в супернатантите на пациенти с ПсА и псориазис, е значително по-висока от тази на здравите контроли [253]. Инхибиторите на IL-17 са доказали своята ефикасност по отношение на ключовите клинични домейни при псориазисния артрит [254]. 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 медира 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-1 β [255]. 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 [256,257].

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 показва 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) показва 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 [258]. При пациенти с РА е наблюдавано увеличение на NLR и PLR, което 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 [259–261]. 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 [262]. При пациенти само с кожен псориазис, които имат съпътстващи заболявания, проучване от Vakis 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 [263]. 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 [264].

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 артритата 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 [265]. 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 [266].

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 висока 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 отклонения 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 [177]. 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 [267].

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 [206,268]. 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 [269–273]. Възможно е индексът FRS както и Рисквата 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 [274].

Нашето проучване установи силна корелация между IMT и QRISK. Регресионният анализ показва, 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 [275]. Чрез използването на SCORE и QRISK2 Degboe et al. установяват, че пациентите с ПсА имат по-висок риск спрямо здрави контроли [276].

5.2.3. Ултрасонография

Подкрепяйки прилагането на ултразвук 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 [277]. Високата средна стойност на IMT в областта на общата каротидна артерия е свързано с повишен риск от ССЗ [278,279].

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, АХ, 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 ИМТ [280–282]. Тъй като HbA1C и метаболитният синдром е свързан с повишен риск от ССЗ и повишен ИМТ, резултатите добавят още един слой на сложност [283–285]. Откритията ни относно асоциациите с липидния профил съвпада с други проучвания в литературата [286,287].

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 [288]. RPR служи като независим прогностичен показател за смъртността по време на хоспитализацията при пациенти, страдащи от остър миокарден МИ, които са в критично състояние [289]. 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 [290,291]. 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 [287].

5.2.4. Lp-PLA2

Липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 (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 A2, 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 [292]. 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 [293].

Нашият анализът на нивата на Lp-PLA2 в различните групи не показва 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 показва 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 подобрене. 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 [39].

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 [294].

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 [295].

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 [296].

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 скората 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 скората 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 подобро 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 [297].

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 [298]. 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 [299].

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 обещава 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 [300].

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 [301].

Анализът ни на HPSE показва 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 [302].

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 [303]. 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 [304].

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 показва 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 [305].

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. Тестовите на Шапиро-Уилк показаха ненормално разпределение във всички групи. Корелационният анализ на Спирман показва 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 [59]. 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 [306].

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 иницира 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 [55,307].

В контекста на нашето обсъждане силните положителни корелации между VCAM1 и променливи като възраст, артериална хипертония, тютюнопушене и ИМТ 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 [308]. 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 [309].

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 дозозависим начин посредством влияние върху експресията на цитокини в ендотелните клетки, увеличаване на адхезията миграцията на моноцитите [310–312]. Връзката между VCAM1 с ИМТ 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 VCAM1 и pulse wave velocity (PWV) при високо рискови пациенти според QRISK3 [273].

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 суперсемејството 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, PСAM-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 [313].

Установяването на значителни разлики в нивата на PСAM при пациенти с ПсА в сравнение със здрави контроли и РА поставя PСAM 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 PСAM и различни клинични показатели обогатяват неговата роля. Умерената положителна корелация с UKL-40, маркер, свързан с възпалението и тъканно ремоделиране, предполага връзка между нивата на PСAM и възпалителната активност при ПсА. Отрицателна корелация между MDA и PСAM предполага, че с постигането на по-ниска активност на заболяването нивата на PСAM намаляват, което показва потенциалното му използване като маркер за активността на заболяването. Проучване от Markam et al открива значителна редукция на серумните нива на PСAM, PASI, ASDAS и скората за възпалителен инфилтрат чрез имунохистохимия на ПсО при лечение с инфликсимаб, което предполага деактивация на ендотелиума [314].

Положителните корелации, които открихме с BSAPs и PASI подчертават връзката между PСAM и тежестта на псориазиса. Значимите, но по-слаби корелации с IL17, както и NYAL, предполагат, че PСAM може да отразява по-широк спектър от патофизиологични промени при ПсА. PСAM като предиктор за достигане на MDA при ПсА, подчертава потенциалната му полезност в клиничната практика. Идентифицираната гранична точка за PСAM 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 PСAM сред лица с различни форми на псориазис и здрави контроли. Те откриват, че нивата на PСAM са значително по-ниски при пациентите с ПсО в сравнение с ПсА. След системна терапия нивата на PСAM 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 [315].

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- κ B 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 [316].

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 NYAL 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 сърдечносъдови 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 сравнени 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 сърдечносъдово 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. ПРИЛОЖЕНИЯ

УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ Клиника по Ревматология



Оценка на сърдечносъдово заболяване и активност на заболяването при пациенти с псориатичен артрит.

Въпросник за пациента

Име:

Пол: мъж жена Килограми: Височина:

Възраст: г. Дата на раждане:

Етническа принадлежност: българска ромска турска друга:

Адрес:

Телефон:

Лекуващ лекар:

Дата на попълване на въпросника: (дд/мм/гггг)

А) История на заболяването

- Кога се появиха първите кожни оплаквания?год.
Кога ви бе поставена диагноза псориазис?год.
Кожното заболяване доказано ли е с биопсия? Да Не
Кога се появиха първите мускулоскелетни оплаквания? год.
Кога ви бе поставена диагноза псориатичен артрит? год.
Имате ли кръвни роднини с доказано от лекар някое от следните заболявания: **болест на Бехтерев**
(анкилозиращ спондилит), **псориатичен артрит**, **псориазис**, **артрит при болест на Крон** и **хроничен**
улцерозен колит, **реактивен артрит**, **ревматоиден артрит**?
 Да: Не
(какво заболяване)

Б) Настояща и минала терапия

1. Приемате ли биологична терапия:

Да, име на медикамента: не приемам започвам сега

Ако Да от колко време: 3м 6м 9м 12 м 15м 18м 21м 24 м >24 м

2. Приемате ли ДЖАК (JAK) инхибитор:

Да ако Да кой: Олумиант (барицитиниб), Кселжанс (тофацитиниб), Ринвок (упадацитиниб)

не приемам започвам сега

Ако Да от колко време: 3м 6м 9м 12 м 15м 18м 21м 24 м >24 м

3. Каква друга терапия за псориатичен артрит провеждате **в момента** (подчерайте вярното и отбележете с ✓ вярната доза)?:

А) Нестероидни противовъзпалителни средства (Диклак, Афламил, Аркоксиа, Мовалис, Мелбек и т.н.)

Ако Да от колко време: 3м 6м 9м 12 м 15м 18м 21м 24 м >24 м

Б) Метотрексат? 5 мг 7.5 мг 10 мг 12.5мг 15мг 17.5 мг 20 мг 22.5 25 мг

В) Сулфасалазин (Салазопирин)? 0.5 гр 1 гр 2 гр 3 гр 4 гр повече

Г) Лефлуноמיד (Арава)? 20мг

Ако Да от колко време: 3м 6м 9м 12 м 15м 18м 21м 24 м >24 м

Г) Медрол, Преднизолон 1т. 2т. 3т. 4т. 5т. 6т. 7табл.; друга доза:.....

Д) Дипрофос/Флостерон мускулно през дни при нужда

Ако Да от колко време: 3м 6м 9м 12 м 15м 18м 21м 24 м >24 м

в момента не провеждам терапия (сложете отметка, ако не провеждате каквато и да е терапия за псориатичен артрит по точка 3.)

- 4. Провеждал/а ли сте в миналото терапия с някое от следните биологични/ДЖАК средства, но сега не провеждате, сложете ✓):** Хумира (adalimumab), Енбрел (etanercept), Симпони (golimumab), Цимзия (certolizumab), Козентикс (secukinumab) Стелара (ustekinumab), Пролия (denosumab) Ремсима (Infliximab)
- Олумиант (барицитиниб), Кселжанс (тофацитиниб), Ринвок (упадацитиниб)
- Друго или по програма, ако да какво:

В) Придружаващи заболявания

- Имате ли високо кръвно налягане? Да Не
Ако да от колко години?
- Ако да какви стойности поддържате? Горна граница -..... ; Долна граница -.....
- Лекувате ли се с медикаменти за високо кръвно налягане? Да Не
- Имате ли захарен диабет? Да Не
Ако да от колко години?
- Прекарвали ли сте съдов инцидент (инфаркт, инсулт или др.)? Да Не
- Имате ли предсърдно мъждене? Да Не
- Имате ли роднини първа степен (баща, майка), които са имали сърдечен инфаркт или стенокардия (гръдна жаба) преди 60г възраст? Да Не
- Имате ли хронична бъбречна болест? Да Не
- Имате ли мигрени? Да Не
- Имате ли умерена/тежка депресия или биполарно разстройство? Да Не
- Имате ли диагноза или лечение за еректилна дисфункция? Да Не
- Приемате ли регулярно стероидни таблетки (Медрол, Преднизолон или др.)? Да Не
- Имате ли други заболявания известни на Вас? Ако да какви:

В) Въпросници

1. Обща оценка на пациента за активността на болестта (визуална аналогова скала) PtGA

Имайки предвид всички начини, по които Ви въздейства вашият ПСОРИАЗИС и АРТРИТ, моля посочете как се чувствате през последната СЕДМИЦА чрез поставяне на вертикална черта | през хоризонталната линия

Много добре _____ Много зле _____
_____ мм

Имайки предвид всички начини, по които Вашият АРТРИТ ви е повлиял, как чувствате Вашият АРТРИТ ДНЕС?

Много добре _____ Много зле _____
_____ мм

2. Болка от псориаатичен артрит (визуална аналогова скала) PtPain

Как бихте оценили болката си през последните 7 дни?

Нямах болка _____ Непоносима болка _____
_____ мм

3. Вашето здраве и вашето психично и физическо състояние (SF-36)

Този въпросник съдържа въпроси, отнасящи се до Вашата оценка за собственото Ви здраве. Отговорите на въпросите ни дават възможност да разберем как се чувствате и колко добре се справяте с обичайното си натоварване. При отговора на въпросите, заградете това твърдение, което най-точно отразява Вашето мнение или състояние.

1. Как бихте оценили състоянието на Вашето здраве като цяло? (заградете само една цифра)

- Отлично..... 1
- Много добро 2
- Добро..... 3
- Задоволително 4

16. Имали ли сте трудности при извършването на работата си или на други дейности (например необходими са били допълнителни усилия)?		1		2	
---	--	---	--	---	--

Вашето емоционално състояние (потиснатост, тревожност), през последните 4 седмици, предизвиквало ли е затруднения във Вашата работа или при изпълнение на други обичайни ежедневни дейности? (заградете само по една цифра от всеки ред).

		ДА		НЕ	
17. Налагало ли се е да намалите времето, което прекарвате на работа или отделяте за други дейности.		1		2	
18. Свършихте ли по-малко работа, отколкото бихте желали.		1		2	
19. Не сте извършвали работата си или други дейности така внимателно, както обикновено.		1		2	

20. В каква степен Вашето физическо здраве или емоционално състояние, през последните 4 седмици, са пречели на нормалните Ви социални контакти със семейството, приятелите, съседите или колектива? (заградете само една цифра)

- Въобще не пречи 1
- Малко 2
- Умерено 3
- Силно 4
- Много силно 5

21. Колко силна физическа болка сте имали през последните 4 седмици? (заградете само една цифра)

- Никаква 1
- Много слаба 2
- Слаба 3
- Умерена 4
- Силна 5
- Много силна 6

22. В каква степен усещането за болка, през последните 4 седмици, е пречило на нормалната Ви работа (вкъщи и извън дома)? (заградете само по една цифра от всеки ред).

- Въобще не пречи 1
- Малко 2
- Умерено 3

- Силно 4
- Много силно..... 5

Тези въпроси са за това как сте се чувствали и какво е било Вашето настроение през последните 4 седмици. Моля, за всеки от въпросите посочете този отговор, който най-точно показва как сте се чувствали.

Каква част от времето през последните 4 седмици..... (заградете само по една цифра от всеки ред)

	През цялото време	През повечето време	През голяма част от времето	Понякога	Малка част от времето	Нито веднъж
23. Сте се чувствали бодър?	1	2	3	4	5	6
24. Сте били много нервен?	1	2	3	4	5	6
25. Сте се чувствали толкова потиснат, че нищо да не може да Ви развесели?	1	2	3	4	5	6
26. Сте се чувствали спокоен и уравновесен?	1	2	3	4	5	6
27. Сте се чувствали изпълнен с енергия?	1	2	3	4	5	6
28. Сте се чувствали нещастен и тъжен?	1	2	3	4	5	6
29. Сте се чувствали изтощен?	1	2	3	4	5	6
30. Сте били щастлив човек?	1	2	3	4	5	6
31. Сте се чувствали уморен?	1	2	3	4	5	6

32. През каква част от времето, през последните 4 седмици, Вашето физическо здраве или емоционално състояние са пречили на активното Ви общуване с хората (посещение на приятели, роднини и т.н.)? (заградете само една цифра)

- През цялото време 1
- През по-голямата част от времето 2
- Понякога 3
- Рядко..... 4
- Нито веднъж..... 5

Доколко ВЯРНО или НЕВЯРНО за Вас е всяко едно от следните твърдения? (заградете само една цифра).

	Определено вярно	По-скоро вярно	Не знам	По-скоро невярно	Определено невярно
33. Струва ми се, че съм склонен да боледувам повече от другите.	1	2	3	4	5
34. Моето здраве не е по-лошо, отколкото на повечето мои познати.	1	2	3	4	5
35. Очаквам, че здравето ми ще се влоши.	1	2	3	4	5
36. Здравето ми е отлично.	1	2	3	4	5

Общ скор:

4. Въпросник за оценка на здравето (HAQ-DI)

Моля отбележете с X отговора, който най-добре описва способността да извършвате обичайните си дейности през изминалата седмица:

	Без никакво затруднение 0	С известно затруднение 1	С голямо затруднение 2	Не мога да го направа 3
ОБЛИЧАНЕ И ТОВАЛЕТ				
Можете ли:				
да се обличате, включително да връзвате връзките на обувките си и да закопчавате копчетата си?				
да измиете косата си?				
СТАВАНЕ				
Можете ли:				
да ставате от обикновен стол?				
да лягате и да ставате от леглото?				
ХРАНЕНЕ				
Можете ли:				
да си нарежете месото в чиния?				
да вдигнете пълна купа или чаша до устата си?				
да отворите картонена кутия прясно мляко?				
ХОДЕНЕ				
Можете ли:				
да се разхождате навън по равен терен?				
да изкачите пет стъпала?				

Моля отбележете онези **помагала или приспособления**, които обикновено използвате при всяка от гореизброените дейности:

- приспособления, използвани при обличане (кука за закопчаване, удължител на копчета или на цип, обувалка с дълга дръжка и др.)
- специално пригодени прибори /за готвене и/или ядене/ (E)
- специално пригоден стол (A)

- други (уточнете: _____)
 проходилка патерици инвалиден стол бастун

Моля отбележете онези категории, за които обикновено се нуждаете от **помощта на друг човек**:

- хигиена (обличане и тоалет) ходене
 хранене ставане

Моля отбележете с "X" отговора, който най-добре описва способността да извършвате обичайните си дейности през изминалата седмица:

	Без никакво затруднение	С известно затруднение	С голямо затруднение	Не мога да го направя
ЛИЧНА ХИГИЕНА Можете ли:				
да измиете и подсушите тялото си?				
да се изкъпете във ваната?				
да седнете и станете от тоалетна чиния?				
ДОСТИГАНЕ НА ПРЕДМЕТИ Можете ли:				
да достигнете и смъкнете предмет, тежак 2,5 кг (напр. торба с картофи) над главата си?				
да се наведете, за да вдигнете дрехи от пода?				
ХВАЩАНЕ Можете ли:				
да отворите врата на кола?				
да отворите буркани, които вече са били отворени?				
да отвиете и завиете кранчетата на чешмата?				
ДЕЙНОСТИ Можете ли:				
да вършите неща (да ходите до пощата, до банката и др.) и да пазарувате?				
да се качвате и слизате от кола?				
да вършите домакинска работа като чистене с прахосмукачка или работа в градината?				

Моля отбележете онези **помагала или приспособления**, които обикновено използвате при всяка от гореизброените дейности:

- издигната тоалетна чиния
седалка във вана
- дръжка до ваната
 приспособления с дълга дръжка за достигане на предмети
- отварачка за буркани
(отваряни преди това)
- приспособления с дълга дръжка за баня
(като четка за миене на гърба)

Моля отбележете онези категории, за които обикновено се нуждаете от **помощта на друг човек**:

- хигиена? Хващане и отваряне на различни неща?
 Достигане на предмети? Пазаруване и домакинска работа?

НАQ скор:

5. Индекс на БАТ за активност на болестта анкилозираш спондилит (BASDAI) (попълва се и от пациентите с псориатичен артрит)

Моля отбележете с кръгче стойността, която се отнася за вас.

1. Как бихте описали общото ниво на умора/изтощение, които сте изпитвали през последната седмица ?



нямаше

много силно/силна

2. Как бихте описали общото ниво на болката в шията, гърба или хълбоците, причинени от анкилозираш спондилит, които сте имали през последната седмица ?



нямаше

много силно/силна

3. Как бихте описали общото ниво на болката/отока на ставите без шията, гърба или хълбоците, причинени от анкилозираш спондилит, които сте имали през последната седмица ?



нямаше

много силно/силна

4. Как бихте описали общото ниво на дискомфорт, които се изпитвали през последната седмица от всички места, болезнени при докосване или натискане?



нямаше

много силно/силна

$$A = 1+2+3+4 = \dots\dots \text{(попълва се от лекаря)}$$

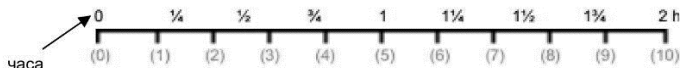
5. Как бихте описали общото ниво на сутрешна скованост, която сте изпитвали след събуждане през последната седмица ?



нямаше

много силно/силна

6. Колко дълго от момента на събуждане продължаваше сутрешната ви скованост? 0 – 0 часа; 10 – 2 часа



$$B = (5+6); 2 = \dots\dots \text{(попълва се от лекаря)}$$

$$\text{Общ скор} = (A+B):5 = \dots\dots \text{(попълва се от лекаря)}$$

Общ скор:

6. Въпросник за оценка на качеството на живот при анкилозиращ спондилит - ASQoL.
(попълва се и от пациентите с псориатичен артрит)

Моля прочетете всеки пункт внимателно и отбележете един отговор, който най-точно се отнася за вас в момента

1. Моето състояние ме ограничава в местата, където мога да ходя	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
2. Понякога ми се плаче	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
3. Трудно се обличам	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
4. Мъча се да върша работа из къщи	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
5. Невъзможно ми е да спя	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
6. Невъзможно ми е да се присъединя към дейностите на моите приятели/семейство	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
7. Уморен съм през цялото време	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
8. Трябва да прекъсвам това, което правя, за да почивам	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
9. Имам непоносима болка	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
10. Минава много време, докато успея да се раздвижа на сутринта	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
11. Невъзможно ми е да върша работи из къщи	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
12. Лесно се изморявам	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
13. Често съм разстроен	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
14. Болката е винаги там	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
15. Чувствам, че изпускам много	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
16. Намирам за трудно да измия косата си	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
17. Състоянието ми ме "събаря"	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>
18. Притеснявам се, че разочаровам хората	Да <input type="checkbox"/>	Не <input type="checkbox"/>

Общ скор:

7. Дерматологичен индекс за качеството на живот (DLQI)

Целта на този въпросник е да измери до каква степен Вашите кожни проблеми са дали отражение върху живота Ви през ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА. Моля, маркирайте само едно от квадратчетата

1.	До каква степен през изминалата седмица усещахте сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася за мен <input type="checkbox"/>
2.	До каква степен през изминалата седмица бяхте смутен/а или притеснен/а заради състоянието на Вашата кожа?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася за мен <input type="checkbox"/>
3.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа Ви попречи да пазарувате или да се грижите за дома или градината ?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася за мен <input type="checkbox"/>

4.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви повлия избора на дрехите , които носите?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
5.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на Вашата кожа се отрази на социалните Ви контакти и на начина, по който прекарвахте свободното време?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
6.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа ви създаде трудности при спортуване ?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
7.	През изминалата седмица състоянието на Вашата кожа пречеше ли ви да работите или учите ?	Да Не	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
	Ако отговорът е „не“, то до каква степен състоянието на кожата Ви беше проблем при работа или учене през изминалата седмица?	Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви създаваше проблеми с партньора или с близки приятели или роднини ?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
9.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата Ви причини затруднения в сексуалния ви живот ?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
10.	До каква степен лечението на кожата ви през изминалата седмица Ви създаваше проблеми (например с това, че ви е отнело много време или с това, че домът Ви е бил разхвърлян)?	Много Доста Малко Никак	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>

Общ скор:

8. Въпросник за оценка на качеството на живот при псориатичен артрит (PsAQoL)

На следващите страници са изброени твърдения на хора с псориатичен артрит. Моля прочетете всяко твърдение внимателно и отбележете със знак X отговор „Вярно“, ако твърдението се отнася за вас, и отговор „Невярно“, ако не се отнася. Моля, изберете отговора, който отразява най-добре Вашето състояние **в момента!**

1. Чувствам се уморен (а), каквото и да правя.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
2. Трудно ми е да се измия добре цялостно.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
3. Прекалено голямо усилие е за мен да излизам и да се срещам с хора.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
4. Не изпитвам удоволствие от живота.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
5. Чувствам, че губя своята независимост.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
6. Често се ядосвам на себе си.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
7. Не мога да правя нещата, които искам	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
8. Чувствам се по-стар (а) за годините си.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
9. Неспособен/неспособна съм да се включавам в дейностите на семейството си и приятелите си.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
10. Моето състояние ограничава местата, на които мога да ходя.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
11. Трябва да се насилвам, за да свърша каквото и да е.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
12. Лесно се дразня от други хора.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
13. Често ми се налага да почивам, когато правя нещо.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
14. Чувствам се зависим от другите.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
15. Отнема ми много време да се раздвижа сутрин.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
16. Изкарвам си го на близките си.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
17. Не мога да реагирам на момента.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
18. Чувствам се като затворник в дома си.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
19. Трябва да ограничавам нещата, които правя всеки ден.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно
20. Състоянието ми внася напрежение в личните ми взаимоотношения.	<input type="checkbox"/> Вярно	<input type="checkbox"/> Невярно

Общ скор:

9. Въздействие на заболяването псориатичен артрит (PsAID 12)

Искаме да посочите колко вашият псориатичен артрит влияе върху здравето ви. Моля, кажете ни как се чувствате през миналата седмица.

1. Болка

Закръглете числото, което най-добре описва болката, която сте почувствали поради вашия псориатичен артрит през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

2. Умора

Закръглете числото, което най-добре описва общото ниво на умора поради псориатичния артрит, която сте имали през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

3. Проблеми с кожата

Закръглете числото, което най-добре описва кожните проблеми, включително сърбеж, дължащи се на вашия псориатичен артрит през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

4. Работа и/или свободно време

Закръглете числото, което най-добре описва трудностите, които имате за пълноценно участие в работа и/или свободното време (почивка, развлечение) поради псориатичния ви артрит през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

5. Функционален капацитет

Закръглете числото, което най-добре описва трудностите, които сте имали при ежедневните физически дейности през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

6. Дискомфорт

Закръглете числото, което най-добре описва усещането за дискомфорт и раздразнение при ежедневни задачи поради артрит през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

7. Нарушение на сън

Закръглете числото, което най-добре описва затрудненията със съня (т.е. почивка през нощта), които сте почувствали поради вашия артрит през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

8. Справяне

Имайки предвид вашия псориатичен артрит като цяло, колко добре се справихте с болестта ви през последната седмица?

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

9. Безпокойство, страх и несигурност

Закръглете числото, което най-добре описва нивото на тревожност, страх и несигурност (например за бъдещето, лечения, самота) поради вашия псориатичен артрит:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

10. Смушение и / или срам

Имайки предвид псориатичния ви артрит като цяло, кое най-добре описва нивото на смушение и/или срам поради външния ви вид, изпитан през последната седмица:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

11. Социално участие

Закръглете числото, което най-добре описва трудностите при социални дейности (включително връзки със семейството и/или хора, които са много близки до вас):

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

12. Депресия

Закръглете числото, което най-добре описва нивото на депресия поради вашия псориатичен артрит:

НИКАКВА

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

 ЕКСТРЕМНА

скор:

10. Въпросник за физическа активност – Дижон (DPAS) - подчертайте вярното твърдение

- 1) **Смятате ли се за физически:**
- | | |
|------------------------------|---|
| 1- много активен и атлетичен | 3 |
| 2- умерено активен | 2 |
| 3- по-скоро неактивен | 1 |
| 4- напълно заседнал | 0 |
- 2) **Смятате ли, че всекидневните Ви активности (социални и/или професионални: движения, вдигане/носене, битови, пазаруване) се равняват на:**
- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1- интензивно физическо усилие | 3 |
| 2- умерено физическо усилие | 2 |
| 3- леко физическо усилие | 1 |
| 4- липса на истинско физическо усилие | 0 |
- 3) **Тези Ваши всекидневни активности отнемат:**
- | | |
|----------------------------------|---|
| 1- повече от 10 часа на седмица | 4 |
| 2- между 6 и 10 часа на седмица | 3 |
| 3- между 2 и 6 часа на седмица | 2 |
| 4- по-малко от 2 часа на седмица | 1 |
| 5- не отдавам време за дейности | 0 |
- 4) **Активностите ви при спорт и отдих са:**
- | | |
|---|---|
| 1- високо интензивни: значителна мускулна умора | 3 |
| 2- умерено интензивни: умерена мускулна умора | 2 |
| 3- леко интензивни: без мускулна умора | 1 |
| 4- не провеждате спорт и упражнения | 0 |
- 5) **Правите такива активности (спортни, отдих)**
- | | |
|--------------------------|---|
| 1- всеки ден | 4 |
| 2- 3 до 6 пъти седмично | 3 |
| 3- 1 или 2 пъти седмично | 2 |
| 4- от време на време | 1 |
| 5- никога | 0 |
- 6) **Средно колко време траят тези активности:**
- | | |
|--------------------------|---|
| 1- 60 минути или повече | 4 |
| 2- 30 до 60 минути | 3 |
| 3- 15 до 30 минути | 2 |
| 4- по-малко от 15 минути | 1 |
| 5- без активности | 0 |
- 7) **По колко месеца в годината правите такива активности (спортни, отдих):**
- | | |
|-------------------------|---|
| 1- повече от 9 месеца | 3 |
| 2- между 4 и 9 месеца | 2 |
| 3- по-малко от 4 месеца | 1 |
| 4- никога | 0 |
- 8) **Вашата физическа активност (спорт, отдих) обикновено водят до:**
- | | |
|--|---|
| 1- значителна умора и/или значително задъхване | 3 |
| 2- умерена умора и умерено задъхване | 2 |
| 3- без усещане за умора и задъхване | 1 |
- 9) **Почивате си (сън, дрямка, будно почиване, покой):**
- | | |
|-------------------------------|---|
| 1- по-малко от 12 часа на ден | 3 |
| 2- между 12 и 16 часа на ден | 2 |
| 3- между 16 и 20 часа на ден | 1 |
| 4- повече от 20 часа | 0 |

Общо = / 30

№	
---	--

Фиш на лекаря - компакт

Име:	Дата на прегледа:
------	-------------------

Базова информация за пациента

Пол	МЪЖ	ЖЕНА	DMARDs	
Фенотип	<input type="checkbox"/> Олигоартрит (1) <input type="checkbox"/> Полиартрит (2) <input type="checkbox"/> Спондилит (3) <input type="checkbox"/> Псориазис (4)		bDMARDs	
IBP	ДА	НЕ	HLA-B27	ПОЛ + _____ ОTR - _____
Артериално налягане			Имунология	<input type="checkbox"/> RF+ <input type="checkbox"/> ANA _____ <input type="checkbox"/> anti-CCP+
Талия (waist circum)				

Имунология: HLA-B27, RF IgM, anti-CCP, ANA

Клинична лаборатория: СУЕ, Глюкоза, Креатинин, Урея, Общ Хол, HDL, LDL, VLDL, TG, Пикочна Киселина, C-RP, HbA1c, Феритин, Инсулин (INS), СЕРУМ

Carotid IMT	
ЕхоКГ	

1. PASI

2. BSAPs

3. LEEDS ENTHESITIS INDEX

0 – липсва болка 1 – болка

Ляво	Точка на изследване	Дясно
	Латерален епикондил	
	Медиален фемор. кондил	
	Ахил. сухожилие - инсерция	

Скор:/6

6. mNAPSI

Features (tick appropriate number)		Fingernails Right					Fingernails Left				
		5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Onycholysis and/or Oil-drop	0 = none										
	1 = 1-10% of nail surface										
	2 = 11-30% of nail surface										
	3 = >30% of nail surface										
Pitting	0 = 0										
	1 = 1-10 pits										
	2 = 11-49 pits										
	3 = >50 pits										
Crumbling	0 = none										
	1 = 1-25% of nail										
	2 = 26-50% of nail										
	3 = >50% of nail										
Features (tick if present)		Fingernails Right					Fingernails Left				
		5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Leukonychia											
Splinter haemorrhage											
Nail bed hyperkeratosis											
Red spots in lunula											

Скор/130

7. Глобална оценка на лекаря за мускуло-скелетно засягане (PhysMSK)

без активност _____ макс. активност
_____ мм

8. Глобална оценка на лекаря за кожно засягане (PhysSk)

без активност _____ макс. активност
_____ мм

9. Глобална оценка на лекаря за активност на заболяване чрез аналогова зрителна скала (PhysGA)

без активност _____ макс. активност
_____ мм

3

10. Въпросник за спазване на средиземноморската диета (MDS)

Въпроси	Критерии за 1 точка
1. Използвате ли зехтин като основна кулинарна мазнина?	Да
2. Колко зехтин консумирате в даден ден (включително за пържене, салати, ястия извън дома и т.н.)?	≥ 4 с.л.
3. Колко порции зеленчуци консумирате на ден? (1 порция: 200 г; считайте гарнитура за половин порция)	≥ 2
4. Колко плодове (включително свежо изстискани сокове) консумирате на ден?	≥ 3
5. Колко порции червено месо, хамбургер или месни продукти (шунка, наденица и др.) консумирате на ден? (1 порция: 100–150 гр.)	< 1
6. Колко порции масло, маргарин или сметана консумирате на ден? (1 порция: 12 гр.)	< 1
7. Колко сладки или газирани напитки пиете на ден?	< 1
8. Колко вино пиете на седмица?	≥ 7 чаши
9. Колко порции бобови растения (грах, леща, нахут, боб и др.) консумирате седмично? (1 порция: 150 гр.)	≥ 3
10. Колко порции риба или миди консумирате седмично? (1 порция: 100–150гр. риба или 200 g миди)	≥ 3
11. Колко пъти седмично консумирате търговски сладки печива или сладкиши като торти, бисквитки, бисквити или яйчен крем?	< 2
12. Колко порции ядки консумирате седмично? (1 порция: 30 гр.)	≥ 3
13. Предпочитате ли да консумирате пилешко, пуешко или заешко месо вместо телешко, свинско, хамбургер или наденица?	Да
14. Колко пъти седмично консумирате зеленчуци, макаронени изделия, ориз или други ястия, подправени със сос, приготвен с домати, лук, праз или чесън и зехтин?	≥ 2

Скор:

IX. 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. *Revmatologiiia (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? *Revmatologiiia (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.

X. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ogdie A W. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2015. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.001
2. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27: 118–126.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76: 377–390.
4. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46: 862–873.
5. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340: 115–126.
6. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*. 2016;102: 790–795.
7. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2011;10: 773–778.
8. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJL, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72: 211–216.
9. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2017;19. doi:10.3390/ijms19010058
10. Tobin A-M, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O’Shea D, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37: 1386–1394.
11. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, Wang M, Barrett A, Bushe CJ, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29: 955–963.
12. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68: 1131–1135.
13. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270: 147–157.
14. Wu C-Y, Hu H-Y, Li C-P, Chou Y-J, Chang Y-T. Comorbidity profiles of psoriasis in Taiwan: A latent class analysis. *PLoS One*. 2018;13: e0192537.
15. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3: e000588.
16. Gulati AM, Salvesen Ø, Thomsen RS, Kavanaugh A, Semb AG, Rollefstad S, et al. Change in cardiovascular risk factors in patients who develop psoriatic arthritis: longitudinal data from the

- Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *RMD Open*. 2018;4: e000630.
17. Wibetoe G, Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, Bergsmark K, Kvien TK, et al. Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities. *Arthritis Res Ther*. 2017;19: 153.
 18. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017;69: 1510–1518.
 19. Nissen CB, Hørslev-Petersen K, Primdahl J. Cardiovascular risk profiles in a hospital-based population of patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37: 113–120.
 20. Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Comorbidity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2018;48: 1360–1368.
 21. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnette T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27 Suppl 3: 12–29.
 22. Egeberg A, Thyssen JP, Jensen P, Gislason GH, Skov L. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2017;97: 819–824.
 23. Van Raemdonck K, Umar S, Szekanecz Z, Zomorodi RK, Shahrara S. Impact of obesity on autoimmune arthritis and its cardiovascular complications. *Autoimmun Rev*. 2018;17: 821–835.
 24. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13: 981–1000.
 25. Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol*. 1985;40: 199–205.
 26. Das UN. Angiotensin-II behaves as an endogenous pro-inflammatory molecule. *J Assoc Physicians India*. 2005;53: 472–476.
 27. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin–angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int*. 2011;79: 162–168.
 28. AlJohani R 'a, Polachek A, Ye JY, Chandran V, Gladman DD. Characteristic and Outcome of Psoriatic Arthritis Patients with Hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2018;45: 213–217.
 29. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse*. 2016;3: 242–252.
 30. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2017;37: 121–130.
 31. Eisen AZ, Seegmiller JE. Uric acid metabolism in psoriasis. *J Clin Invest*. 1961;40: 1486–1494.
 32. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014;2014: 852954.

33. Tsuruta N, Imafuku S, Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol.* 2017;44: 1349–1352.
34. Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Rep.* 2017;7: 325–330.
35. Jensen P, Wiell C, Milting K, Poggenborg RP, Østergaard M, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40: a potential biomarker for psoriatic arthritis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27: 815–819.
36. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8: 61.
37. Kazakova M, Sarafian V. YKL-40 in health and disease: a challenge for joint inflammation. *Biomedical Reviews.* 2013;24: 49–56.
38. De Stefano A, Mannucci L, Tamburi F, Cardillo C, Schinzari F, Rovella V, et al. Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33: 2058738419827154.
39. Kiluk P, Baran A, Świdarska M, Maciaszek M, Flisiak I. Lp-PLA2 as a promising predictor of comorbidities in patients with severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31: 524–530.
40. Lv S-L, Zeng Z-F, Gan W-Q, Wang W-Q, Li T-G, Hou Y-F, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42: 2016–2032.
41. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16: 389–406.
42. Vonderlin N, Siebermair J, Kaya E, Köhler M, Rassaf T, Wakili R. Critical inflammatory mechanisms underlying arrhythmias. *Herz.* 2019;44: 121–129.
43. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17: 269–285.
44. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76: 17–28.
45. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res .* 2018;70: 1756–1763.
46. Moltó A, Nikiforou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front Med.* 2018;5: 62.
47. Liew JW, Ramiro S, Gensler LS. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32: 369–389.
48. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res .* 2017;69: 67–74.
49. Zimba O, Gasparyan AY. Cardiovascular issues in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2023;42:

2535–2539.

50. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015;116: 307–311.
51. Hedar AM, Stradner MH, Roessler A, Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J Clin Med Res.* 2021;10. doi:10.3390/jcm10194427
52. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann Transl Med.* 2018;6: 116.
53. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352: 1685–1695.
54. Peters MJL, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;61: 1571–1579.
55. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473: 317–325.
56. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015;209: 13–22.
57. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118: 535–546.
58. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24: 48.
59. 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;16: e0253247.
60. Agere SA, Kim EY, Akhtar N, Ahmed S. Syndecans in chronic inflammatory and autoimmune diseases: Pathological insights and therapeutic opportunities. *J Cell Physiol.* 2018;233: 6346–6358.
61. Zhang X, Sun D, Song JW, Zullo J, Lipphardt M, Coneh-Gould L, et al. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx - A vicious circle. *Matrix Biol.* 2018;71-72: 421–431.
62. Qi F, Zhou H, Gu P, Tang Z-H, Zhu B-F, Chen J-R, et al. Endothelial glycocalyx degradation is associated with early organ impairment in polytrauma patients. *BMC Emerg Med.* 2021;21: 52.
63. Rueda-Gotor J, Genre F, Corrales A, Blanco R, Fuentesvilla P, Portilla V, et al. Detection of high cardiovascular risk patients with ankylosing spondylitis based on the assessment of abdominal aortic calcium as compared to carotid ultrasound. *Arthritis Res Ther.* 2018;20: 195.
64. Tinggaard AB, Hjuler KF, Andersen IT, Winther S, Iversen L, Bøttcher M. Prevalence and severity of coronary artery disease linked to prognosis in psoriasis and psoriatic arthritis patients: a multi-centre cohort study. *J Intern Med.* 2021;290: 693–703.
65. Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, Solomon DH, Matteson EL, Knutson KL, et al. Rheumatoid

- arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166: 622–628.e1.
66. Tekaya AB, Mehmlı T, Mrad IB, Fendri A, Boukriba S, Bouden S, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness correlates with endothelial dysfunction in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2022;41: 3017–3025.
 67. Dehghan P, Rajaei A, Moeineddin R, Alizadeh AM. Prevalence of atherosclerosis in patients with inactive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34: 1363–1366.
 68. Westerlind H, Rönnelid J, Hansson M, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, Serre G, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibody Specificities, Rheumatoid Factor Isotypes, and Incident Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72: 1658–1667.
 69. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Gray Jerome W, Linton EF, Song WL, et al. *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis.* MDText.com, Inc.; 2019.
 70. Schwartz DM, Parel P, Li H, Sorokin AV, Berg AR, Chen M, et al. PET/CT-Based Characterization of 18F-FDG Uptake in Various Tissues Reveals Novel Potential Contributions to Coronary Artery Disease in Psoriatic Arthritis. *Front Immunol.* 2022;13: 909760.
 71. Gerganov G, Georgiev T, Dimova M, Shivacheva T. Vascular effects of biologic and targeted synthetic antirheumatic drugs approved for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2023;42: 2651–2676.
 72. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfıkkakis PP. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19. doi:10.3390/ijms19071890
 73. Taleb S, Tedgui A. IL-17 in atherosclerosis: the good and the bad. *Cardiovasc Res.* 2018;114: 7–9.
 74. Garg N, Krishan P, Syngle A. Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Technique and Laboratory Markers of Inflammation and Vascular Function. *Int J Angiol.* 2016;25: 222–228.
 75. Szentpetery A, Healy GM, Brady D, Haroon M, Gallagher P, Redmond CE, et al. Higher Coronary Plaque Burden in Psoriatic Arthritis Is Independent of Metabolic Syndrome and Associated With Underlying Disease Severity. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70: 396–407.
 76. Di Minno MND, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015;47: 346–353.
 77. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloı JA, Amigo-Dıaz E, Testa A, Garcia-Porra C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 287–293.
 78. Aprař Bilgen ř, Kalyoncu U, Erden A, Canpolat U, Kılıç L, Karadağ Ö, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically overt cardiovascular disease or traditional atherosclerosis risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018;46: 358–365.
 79. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36: 203–209.

80. Shang Q, Tam L-S, Sanderson JE, Sun J-P, Li EK-M, Yu C-M. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* . 2012;51: 2215–2223.
81. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in Psoriatic Arthritis: Molecular Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2017;2017: 5312813.
82. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013: 986789.
83. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *IJICMR*. 2015;7: 9–25.
84. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, Miura S, Satake S, Asai T, et al. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18: 1188–1196.
85. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, Kumar S, Garg N. Chapter One - Matrix Metalloproteinases in Coronary Artery Disease. In: Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2014. pp. 1–72.
86. Caiazzo G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*. 2018;9: 1668.
87. Soler DC, McCormick TS. The dark side of regulatory T cells in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2011. pp. 1785–1786.
88. Ezeonyeji A, Baldwin H, Vukmanovic-Stejic M, Ehrenstein MR. CD4 T-Cell Dysregulation in Psoriatic Arthritis Reveals a Regulatory Role for IL-22. *Front Immunol*. 2017;8: 1403.
89. Buckley LF, Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J*. 2018;39: 2063–2069.
90. Ogata A, Kumanogoh A, Tanaka T. Pathological role of interleukin-6 in psoriatic arthritis. *Arthritis*. 2012;2012: 713618.
91. Cozlea DL, Farcas DM, Nagy A, Keresztesi AA, Tifrea R, Cozlea L, et al. The impact of C reactive protein on global cardiovascular risk on patients with coronary artery disease. *Curr Health Sci J*. 2013;39: 225–231.
92. Zhou W, Chen C, Chen Z, Liu L, Jiang J, Wu Z, et al. NLRP3: A Novel Mediator in Cardiovascular Disease. *J Immunol Res*. 2018;2018: 5702103.
93. Su F, Xia Y, Huang M, Zhang L, Chen L. Expression of NLRP3 in Psoriasis Is Associated with Enhancement of Interleukin-1 β and Caspase-1. *Med Sci Monit*. 2018;24: 7909–7913.
94. Huang H-S, Chang H-H. Platelets in inflammation and immune modulations: functions beyond hemostasis. *Arch Immunol Ther Exp* . 2012;60: 443–451.
95. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JBL, Kastelein JJP, Stoes ESG. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16: 507–511.
96. Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*.

- 2016;280: 97–113.
97. Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40: 20–33.
 98. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12: 472–485.
 99. Evangelatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, Lambrou GI. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact. *Autoimmun Rev.* 2019;18: 102391.
 100. Souza CS, de Castro CCS, Carneiro FRO, Pinto JMN, Fabricio LHZ, Azulay-Abulafia L, et al. Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence. *J Dermatol.* 2019;46: 3–10.
 101. Temple NJ. Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion. *Nutrients.* 2018;10. doi:10.3390/nu10010039
 102. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 2006;25: 155–163.
 103. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol.* 2009;104: 78–89.
 104. Devaraj S, Yun J-M, Adamson G, Galvez J, Jialal I. C-reactive protein impairs the endothelial glycocalyx resulting in endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2009;84: 479–484.
 105. Zeng Y. Endothelial glycocalyx: Novel insight into atherosclerosis. *J Biomed (Syd).* 2017;2: 109–116.
 106. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MCLG, Mooij HL, van Lieshout MHP, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes.* 2006;55: 480–486.
 107. Lipowsky HH. Protease Activity and the Role of the Endothelial Glycocalyx in Inflammation. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011;8: 57–62.
 108. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Scarpa R. Role of trauma in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35: 2085–2087.
 109. Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, Zhou G, Rokosh G, Hamid T, et al. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;139: 206–221.
 110. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010;87: 300–310.
 111. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med.* 2012;18: 1217–1223.
 112. Chappell D, Dörfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Glycocalyx protection

- reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock*. 2010;34: 133–139.
113. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol*. 2014;5: 101.
 114. Thathiah A, Blobel CP, Carson DD. Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme/ADAM 17 Mediates MUC1 Shedding *. *J Biol Chem*. 2003;278: 3386–3394.
 115. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108: 384–394.
 116. Lipowsky HH. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases. *Ann Biomed Eng*. 2012;40: 840–848.
 117. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018;9: 1057.
 118. Conway EM. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1: S121–32.
 119. Veraldi N, Vivès RR, Blanchard-Rohner G, L’Huillier AG, Wagner N, Rohr M, et al. Endothelial glycocalyx degradation in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *J Mol Med*. 2022;100: 735–746.
 120. Rangarajan S, Richter JR, Richter RP, Bandari SK, Tripathi K, Vlodavsky I, et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *J Histochem Cytochem*. 2020;68: 823–840.
 121. Behl T, Chadha S, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Kaur R, et al. Exploring the role of cathepsin in rheumatoid arthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29: 402–410.
 122. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80: 389–402.
 123. Lee DH, Dane MJC, van den Berg BM, Boels MGS, van Teeffelen JW, de Mutsert R, et al. Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One*. 2014;9: e96477.
 124. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*. 2005;438: 932–936.
 125. Tarbell JM, Simon SI, Curry F-RE. Mechanosensing at the vascular interface. *Annu Rev Biomed Eng*. 2014;16: 505–532.
 126. Lawson CD, Burrige K. The on-off relationship of Rho and Rac during integrin-mediated adhesion and cell migration. *Small GTPases*. 2014;5: e27958.
 127. Richter RP, Ashtekar AR, Zheng L, Pretorius D, Kaushlendra T, Sanderson RD, et al. Glycocalyx heparan sulfate cleavage promotes endothelial cell angiopoietin-2 expression by impairing shear stress-related AMPK/FoxO1 signaling. *JCI Insight*. 2022;7. doi:10.1172/jci.insight.155010
 128. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8. doi:10.3390/cells8050471

129. Kruglov A, Drutskaya M, Schlienz D, Gorshkova E, Kurz K, Morawietz L, et al. Contrasting contributions of TNF from distinct cellular sources in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79: 1453–1459.
130. Wang P, Li S, Liu L-N, Lv T-T, Li X-M, Li X-P, et al. Circulating osteoprotegerin levels are elevated in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36: 2193–2200.
131. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lu H, Dunphy J, Green A, et al. Serum bone-turnover biomarkers are associated with the occurrence of peripheral and axial arthritis in psoriatic disease: a prospective cross-sectional comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19: 210.
132. Baud'huin M, Duplomb L, Teletchea S, Lamoureux F, Ruiz-Velasco C, Maillason M, et al. Osteoprotegerin: multiple partners for multiple functions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24: 401–409.
133. Dekker M, Waissi F, Silvis MJM, Bennekom JV, Schoneveld AH, de Winter RJ, et al. High levels of osteoprotegerin are associated with coronary artery calcification in patients suspected of a chronic coronary syndrome. *Sci Rep.* 2021;11: 18946.
134. Arida A, Nezos A, Papadaki I, Sfrikakis PP, Mavragani CP. Osteoprotegerin and MTHFR gene variations in rheumatoid arthritis: association with disease susceptibility and markers of subclinical atherosclerosis. *Sci Rep.* 2022;12: 9534.
135. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal.* 2015;67: 89–97.
136. Rhodes B, Fürnrohr BG, Vyse TJ. C-reactive protein in rheumatology: biology and genetics. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7: 282–289.
137. Köhler M, Kaufmann I, Briegel J, Jacob M, Goeschl J, Rachinger W, et al. The endothelial glycocalyx degenerates with increasing sepsis severity. *Crit Care.* 2011;15: 1–24.
138. Bian F, Yang X-Y, Xu G, Zheng T, Jin S. CRP-Induced NLRP3 Inflammasome Activation Increases LDL Transcytosis Across Endothelial Cells. *Front Pharmacol.* 2019;10: 40.
139. Yin H, Liu N, Sigdel KR, Duan L. Role of NLRP3 Inflammasome in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2022;13: 931690.
140. Qu J, Cheng Y, Wu W, Yuan L, Liu X. Glycocalyx Impairment in Vascular Disease: Focus on Inflammation. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9: 730621.
141. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18: 666–682.
142. Motta F, Pederzani A, Carena MC, Ceribelli A, Wordsworth PB, De Santis M, et al. MicroRNAs in Axial Spondylarthritis: an Overview of the Recent Progresses in the Field with a Focus on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23: 59.
143. Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart.* 2015;101: 921–928.
144. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of

- Actions, and Circulation. *Front Endocrinol* . 2018;9: 402.
145. Palte MJ, Raines RT. Interaction of nucleic acids with the glycocalyx. *J Am Chem Soc*. 2012;134: 6218–6223.
 146. Tanase DM, Gosav EM, Petrov D, Teodorescu D-S, Buliga-Finis ON, Ouatu A, et al. MicroRNAs (miRNAs) in Cardiovascular Complications of Rheumatoid Arthritis (RA): What Is New? *Int J Mol Sci*. 2022;23. doi:10.3390/ijms23095254
 147. Sileno S, Beji S, D’Agostino M, Carassiti A, Melillo G, Magenta A. microRNAs involved in psoriasis and cardiovascular diseases. *Vasc Biol*. 2021;3: R49–R68.
 148. Gunter S, Michel FS, Fourie SS, Singh M, le Roux R, Manilall A, et al. The effect of TNF- α inhibitor treatment on microRNAs and endothelial function in collagen induced arthritis. *PLoS One*. 2022;17: e0264558.
 149. Schmitz B, Niehues H, Lenders M, Thorwesten L, Klose A, Krüger M, et al. Effects of high-intensity interval training on microvascular glycocalyx and associated microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316: H1538–H1551.
 150. Wang Y, Yu H, He J. Role of dyslipidemia in accelerating inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Discov Med*. 2020;30: 49–56.
 151. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, Proniewski B, Jaształ A, Marczyk B, et al. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc*. 2019;8: e011171.
 152. Baeriswyl DC, Prionisti I, Peach T, Tsolkas G, Chooi KY, Vardakis J, et al. Disturbed flow induces a sustained, stochastic NF- κ B activation which may support intracranial aneurysm growth in vivo. *Sci Rep*. 2019;9: 4738.
 153. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 2013;13: 709–721.
 154. Arjuman A, Chandra NC. Differential pro-inflammatory responses of TNF- α receptors (TNFR1 and TNFR2) on LOX-1 signalling. *Mol Biol Rep*. 2015;42: 1039–1047.
 155. Tan KT, Lip GYH. The potential role of platelet microparticles in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2005;94: 488–492.
 156. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. 2007;21: 157–171.
 157. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GFM, Coblyn JS, Weinblatt ME, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010;327: 580–583.
 158. Curtis AM, Edelberg J, Jonas R, Rogers WT, Moore JS, Syed W, et al. Endothelial microparticles: sophisticated vesicles modulating vascular function. *Vasc Med*. 2013;18: 204–214.
 159. Loyer X, Vion A-C, Tedgui A, Boulanger CM. Microvesicles as cell-cell messengers in

- cardiovascular diseases. *Circ Res.* 2014;114: 345–353.
160. Lukasik M, Rozalski M, Luzak B, Michalak M, Ambrosius W, Watala C, et al. Enhanced platelet-derived microparticle formation is associated with carotid atherosclerosis in convalescent stroke patients. *Platelets.* 2013;24: 63–70.
 161. Priou P, Gagnadoux F, Tesse A, Mastronardi ML, Agouni A, Meslier N, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol.* 2010;177: 974–983.
 162. Weber A, Köppen HO, Schrör K. Platelet-derived microparticles stimulate coronary artery smooth muscle cell mitogenesis by a PDGF-independent mechanism. *Thromb Res.* 2000;98: 461–466.
 163. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Lesèche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation.* 1999;99: 348–353.
 164. Burger D, Schock S, Thompson CS, Montezano AC, Hakim AM, Touyz RM. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci.* 2013;124: 423–441.
 165. Szotowski B, Antoniak S, Goldin-Lang P, Tran Q-V, Pels K, Rosenthal P, et al. Antioxidative treatment inhibits the release of thrombogenic tissue factor from irradiation- and cytokine-induced endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2007;73: 806–812.
 166. Vince RV, Christmas B, Midgley AW, McNaughton LR, Madden LA. Hypoxia mediated release of endothelial microparticles and increased association of S100A12 with circulating neutrophils. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2: 2–6.
 167. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Żuber Z, Wojtkiewicz M, Wojtkiewicz J. Role of Microparticles in the Pathogenesis of Inflammatory Joint Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20. doi:10.3390/ijms20215453
 168. Knijff-Dutmer EAJ, Koerts J, Nieuwland R, Kalsbeek-Batenburg EM, van de Laar MAFJ. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46: 1498–1503.
 169. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez G, Muñoz-Vahos CH, Vanegas-García A, Posada-Duque RA, et al. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21: 34.
 170. Barbati C, Vomero M, Colasanti T, Diociaiuti M, Ceccarelli F, Ferrigno S, et al. TNF α expressed on the surface of microparticles modulates endothelial cell fate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20: 273.
 171. Sari I, Bozkaya G, Kirbiyik H, Alacacioglu A, Ates H, Sop G, et al. Evaluation of circulating endothelial and platelet microparticles in men with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39: 594–599.
 172. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Biichlé S, Vivot A, Humbert P, Saas P, et al. Effects of anti-TNF- α agents on circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2014;23: 924–925.

173. Popova S, Geneva-Popova M, Batalov A. SERUM LEVEL OF MMP-3 IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTRITIS TREATED WITH TNF- α BLOKERS. *Knowledge International Journal*. 2019;34: 939–941.
174. Kopchev A, Monov SV, Kyurkchiev D, Ivanova I, Georgiev T. Vascular endothelial growth factor (VEGF), cartilage oligomeric protein (COMP) and matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) as serum biomarkers in psoriatic arthritis. 2017. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:12564776>
175. Papadavid E, Diamanti K, Spathis A, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K, et al. Increased levels of circulating platelet-derived microparticles in psoriasis: Possible implications for the associated cardiovascular risk. *World J Cardiol*. 2016;8: 667–675.
176. Wang G-H, Ma K-L, Zhang Y, Hu Z-B, Liu L, Lu J, et al. Platelet microparticles contribute to aortic vascular endothelial injury in diabetes via the mTORC1 pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40: 468–476.
177. Labitigan M, Bahçe-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;66: 600–607.
178. Ko J, Kang H-J, Kim D-A, Kim M-J, Ryu E-S, Lee S, et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding. *FASEB J*. 2019;33: 13334–13345.
179. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 521–525.
180. Puig L, Costanzo A, Muñoz-Elías EJ, Jazra M, Wegner S, Paul CF, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol*. 2022;186: 773–781.
181. Gabel CK, Chakrala T, Dobry AS, Garza-Mayers AC, Ko LN, Nguyen ED, et al. The Koebner phenomenon may contribute to the development of calciphylaxis: A case series. *JAAD Case Rep*. 2021;13: 57–61.
182. Gao X, Lv T, Li G, Tse G, Liu T. Association Between Atherosclerosis-Related Cardiovascular Disease and Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12. doi:10.3390/diagnostics12123178
183. Ernst D, Baerlecken NT, Schmidt RE, Witte T. Large vessel vasculitis and spondyloarthritis: coincidence or associated diseases? *Scand J Rheumatol*. 2014;43: 246–248.
184. Atzeni F, Alciati A. Cardiovascular Risk in Systemic Inflammatory Arthritis. *J Clin Med Res*. 2023;12. doi:10.3390/jcm12082779
185. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74: 326–332.
186. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular

- events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20: 171.
187. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Psoriasis and cardiovascular disease: the elusive link. *Int Rev Immunol.* 2019;38: 33–54.
188. Agca R, Heslinga M, Kneepkens EL, van Dongen C, Nurmohamed MT. The Effects of 5-year Etanercept Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2017;44: 1362–1368.
189. Garshick M, Underberg JA. The Use of Primary Prevention Statin Therapy in Those Predisposed to Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19: 48.
190. Thomsen RS, Nilsen TIL, Haugeberg G, Bye A, Kavanaugh A, Hoff M. Effect of high-intensity interval training on cardiovascular disease risk factors and body composition in psoriatic arthritis: a randomised controlled trial. *RMD Open.* 2018;4: e000729.
191. Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis.* 2012;71: 480–483.
192. Kim H, Yang DH, Park Y, Han J, Lee H, Kang H, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2006;70: 1379–1384.
193. Breunig M, Kleinert S, Lehmann S, Kneitz C, Feuchtenberger M, Tony H-P, et al. Simple screening tools predict death and cardiovascular events in patients with rheumatic disease. *Scand J Rheumatol.* 2018;47: 102–109.
194. Lim MWS, Setjiadi D, Dobbin SJH, Lang NN, Delles C, Connelly PJ. Nailfold video-capillaroscopy in the study of cardiovascular disease: a systematic review. *Blood Press Monit.* 2023;28: 24–32.
195. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res.* 2012;83: 318–322.
196. 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;46: 996–1005.
197. Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing Disease Activity in Psoriatic Arthritis: A Literature Review. *Rheumatol Ther.* 2019;6: 23–32.
198. 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;63

Suppl 11: S64–85.

199. 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;68: 784–788.
200. 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;68: 18–24.
201. 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;70: 47–53.
202. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 48–53.
203. 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;21: 2286–2291.
204. Ye W, Hackett S, Vandeveld 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;48: 836–840.
205. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23: 469–480.
206. 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;357: j2099.
207. 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;77: 343–347.
208. 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;40: 2077–2083.
209. 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;63: 162–169.
210. 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;5: 7.
211. 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;50: 3296–3305.

212. 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. pp. 160–164.
213. 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;8: e019033.
214. Bekar C, Goktas Z. Validation of the 14-item mediterranean diet adherence screener. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;53: 238–243.
215. Gremeaux V, Lemoine Y, Fargeot A, D’Athis P, Beer J-C, 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;51: 366–378.
216. 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;19: 2915–2923.
217. 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;100: 1673–1680.
218. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002;89: 32B–38B; discussion 38B–39B.
219. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122: 474–488.
220. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26: 680–681.
221. 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;100: e27631.
222. 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;21: 709–716.
223. 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;34: 294–296.
224. 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;37: e3403.
225. Dimitrova D, Minev M, Trůnkova T. The HLA system of patients with psoriatic arthritis. *Ter Arkh*. 1991;63: 62–63.
226. 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;21: 93–111; quiz 189–90.
227. 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*. 2023;13. doi:10.3390/life13101992
228. 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;48: 367–373.
229. Lindqvist URC, Alenius G-M, 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;35: 668–673.
230. 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;18: 183.
231. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22: 967–973.
232. 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;76: 1906–1910.
233. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin C-Y, 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;78: 1215–1219.
234. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999;42: 1080–1086.
235. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352: 1137–1140.
236. Appel H, Braun J. Synovitis in spondyloarthritides. *Open Rheumatol J*. 2011;5: 123–126.
237. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2011;5: 107–114.
238. 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;24: 518–523.
239. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol*. 1998;25: 1544–1552.
240. Wei S-T, Sun Y-H, Zong S-H, Xiang Y-B. Serum Levels of IL-6 and TNF- α May Correlate with Activity and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2015;21: 4030–4038.
241. Jang D-I, Lee A-H, Shin H-Y, Song H-R, Park J-H, Kang T-B, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J*

242. 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;21: 2575–2579.
243. 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;6: 225–230.
244. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell.* 1996;85: 307–310.
245. 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;108: 3731–3736.
246. 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;43: 1244–1256.
247. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21: 467–476.
248. 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;100: 5986–5990.
249. 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;103: 1345–1352.
250. 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;40: 522–527.
251. 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;36: 1065–1075.
252. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi J-I, Kaibara N, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67: 1299–1304.
253. 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;15: R136.
254. 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;373: 1329–1339.
255. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008;41: 92–104.

256. 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;10: 92–97.
257. 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;18: 3731–3746.
258. 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;39: 345–357.
259. 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: 269–273.
260. 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;61: 13–20.
261. 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;30: 597–601.
262. 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;14: 1309835.
263. 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 .* 2023;59. doi:10.3390/medicina59091622
264. 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;98: e16267.
265. 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;69: 31–37.
266. Yilmazer B, Sahin T, Cefle A. Impaired myocardial deformation in psoriatic arthritis patients assessment by speckle tracking echocardiography. *Acta Reumatol Port.* 2016;41: 131–137.
267. 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;46: 286–290.
268. QRISK3. [cited 12 Nov 2023]. Available: <https://qrisk.org/>
269. 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;56: 777–786.
270. Di Battista M, Barsotti S, Della Rossa A, Mosca M. Cardiovascular burden in systemic sclerosis:

- QRISK3 versus Framingham for risk estimation. *Mod Rheumatol.* 2022;32: 584–588.
271. 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;38: 602–608.
272. 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;41: 3675–3686.
273. 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;5: e000272.
274. 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* . 2023 [cited 12 Nov 2023]. Available: <https://research.manchester.ac.uk/en/publications/the-predictive-accuracy-of-cardiovascular-risk-prediction-tools-i>
275. Hassan N, Bradley M, Davies R, Choy E. 167 Cardiovascular risk in clinical subtypes of psoriatic arthritis. *Rheumatology* . 2018;57: key075.391.
276. 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;9: 785719.
277. 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;95: 150–157.
278. 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.* 2018;7. doi:10.1161/JAHA.117.007720
279. Øyegarden H. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association.* 2017. doi:10.1161/JAHA.116.005313
280. 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;31: 705–712.
281. Wendling D, Prati C. Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in spondyloarthritis. *Immunotherapy.* 2017;9: 221–223.
282. Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczkiwicz A, Bachta A, Tlustochowicz M, et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015: 759610.
283. 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;105: 416–423.
284. 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.* 2023;11. doi:10.3390/biomedicines11061510
285. Hung CS, Lee P-C, Li H-Y, Ma W-Y, Lin M-S, Wei J-N, et al. Haemoglobin A1c is associated with carotid intima-media thickness in a Chinese population. *Clin Endocrinol .* 2011;75: 780–785.
286. Touboul P-J, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tosoletto A, et al. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis.* 2014;232: 65–71.
287. 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.* 2017;10. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521
288. 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;13: e068148.
289. Tong L, Liu Y-Q, Shen JH, B O M, Zhou Q, Duan X-J, 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;12: e062384.
290. 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;20: 14450–14454.
291. 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;9: 3033.
292. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a predictive biomarker of sub-clinical inflammation in cardiovascular diseases. *Maedica .* 2010;5: 51–55.
293. 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;20: 295.
294. 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;2015: 673018.
295. Phyto 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. *International journal of cardiology.* 2021. pp. 170–178.
296. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35: 1365–1372.

297. 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;19: 138.
298. 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;19: 21.
299. 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.* 2023;15. doi:10.3390/nu15040840
300. 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.* 2023;9. doi:10.1136/rmdopen-2023-003339
301. Vlodaysky 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: 2057–2073.
302. Sanderson RD, Elkin M, Rapraeger AC, Ilan N, Vlodaysky I. Heparanase regulation of cancer, autophagy and inflammation: new mechanisms and targets for therapy. *FEBS J.* 2017;284: 42–55.
303. 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;58: 1590–1600.
304. Digre A, Singh K, Åbrink M, Reijmers RM, Sandler S, Vlodaysky 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;7: 46229.
305. Kunder EV. [Criteria for the differential diagnosis of spondyloarthropathies, by determining serum hyaluronidase activity]. *Klin Lab Diagn.* 2010; 10–12.
306. 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.* 2021;35. doi:10.1096/fasebj.2021.35.s1.03123
307. Kong D-H, 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.* 2018;19. doi:10.3390/ijms19041057
308. Bordon Y. Targeting VCAM1 rejuvenates the brain in aged mice. *Nature reviews. Immunology.* 2019. p. 415.
309. Yin L, Bai J, Yu W-J, Liu Y, Li H-H, Lin Q-Y. Blocking VCAM-1 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Remodeling in Mice. *Front Pharmacol.* 2022;13: 825459.
310. View of VCAM-1 mediates cigarette smoke extract enhancement of monocyte adhesion to human carotid vascular endothelial cells. [cited 13 Nov 2023]. Available: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/1398/1071>

311. Yin H-S, Li Y-J, Jiang Z-A, Liu S-Y, Guo B-Y, 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;36: 258–262.
312. 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;55: 397–402.
313. Privratsky JR, Newman PJ. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity. *Cell Tissue Res*. 2014;355: 607–619.
314. 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;54: 1003–1012.
315. 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;50: 222–228.
316. 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*. 2023;15. doi: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!