



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Д-р Мирослав Пенев Марков

**БИОХИМИЧНИ И ЕХОГРАФСКИ БЕЛЕЗИ ЗА РАННО
СЪРДЕЧНО-СЪДОВО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС
СПОНДИЛОАРТРИТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на научна и образователна степен
„доктор“

специалност **„Вътрешни болести“**

Научни ръководители:

Доц. д-р Мария Димова-Милева, д.м.

Доц. д-р Цветослав Георгиев, д.м.

Варна, 2025

Дисертационният труд съдържа 141 стандартни страници и е онагледен с 30 таблици и 33 диаграми. Библиографската справка съдържа 363 заглавия, от които 1 на кирилица и 362 на латиница. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Въз основа на заповед № отг, официална защита ще се състои на от часа в.....

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	9
Цел на изследването	9
III. Материали и методи	10
1. Материална база за реализиране на дисертационния труд	10
2. Пациентска популация, включена в изследването.....	10
3.1. Критерии за включване	11
3.2. Критерии за изключване	12
4. Документация и информационни източници	12
5. Инструментални изследвания	13
6. Лабораторни изследвания	14
6.1 Липопротеини, CRP, СУЕ.....	14
6.2 Изследване на адхезионни молекули.....	15
6.2.1. Определяне на серумните нива на sVCAM-1.	15
6.2.2. Определяне на серумните нива на sICAM-1	16
7. Изчислени индекси.	18
7.1. Атерогенни индекси.	18
7.2. Хемодинамични индекси.	18
7.3. Сърдечносъдови рискови скорове.....	19
8. Оценка на възпалителната активност.....	19
9. Статистически методи.	20
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	22
1. Общи клинични и демографски характеристики.....	22
2. Болестна активност и възпалителни показатели.....	28
3. Липиден профил и атерогенни индекси.....	29
4. Сърдечносъдови рискови индекси.	30
5. Ултразвукови съдови показатели.	30
6. Адхезионни молекули (ICAM, VCAM).	31
7. Сравнителен анализ по подгрупи.	32
7.1 Сравнителен анализ между АС, ПсА и контроли.....	32
7.1.1 Сравнение на демографски показатели между групите АС, ПсА и контроли.	32
7.1.2 Сравнителен анализ на възпалителните показатели.....	34
7.1.3 Сравнение на липидния профил и атерогенните индекси между групите.	34
7.1.4 Сравнение на сърдечносъдов риск при различните групи пациенти.	35
7.1.4 Сравнение между АС, ПсА и контроли според ехографските съдови показатели.....	37
7.1.5 Сравнителен анализ на АС, ПсА и контроли по нивата на адхезионни молекули (ICAM и VCAM).....	40
7.2 Сравнителен анализ по групи според възраст.	41
7.3 Сравнителен анализ по пол.....	41
7.4 Сравнителен анализ по групи в зависимост от тютюнопушенето.....	45

7.5 Сравнителен анализ по групи в зависимост от наличието на артериална хипертония.	45
7.6 Сравнителен анализ по групи спрямо активност по групи спрямо болестната активност по BASDAI, ASDAS, DAS 28	48
7.7 Сравнителен анализ на групи според терапията.	50
8. Корелационен анализ между показателите	59
8.1 Корелационен анализ между ехографски показатели и други детерминанти на сърдечносъдовия риск	59
8.2 Корелационен анализ между липидни фракции и ехографски съдови показатели.	61
8.3 Корелация между ехографските показатели.	64
8.4 Анализ на корелации между ехографски показатели и риск скорове.	66
8.5 Корелация ехографски показатели и възпалителна активност.	68
8.6 Корелация ехографски и показатели на възпаление.	69
8.7 Корелационен анализ на адхезионните молекули ICAM и VCAM.	70
8.8 Корелационен анализ между липиден профил, атерогенни индекси и сърдечносъдови рискови скорове	72
8.9 Корелационен анализ между възпалителните маркери (CRP и СУЕ) и атерогенните индекси.	73
8.10 Корелации между индексите за активност и липиден, съдов и кардиоваскуларен риск профил.	74
8.11 Корелации между болестна активност, съдови показатели и маркери на ендотелна дисфункция при пациенти с анкилозиращ спондилит.	75
8.12 Корелации между болестна активност, съдови показатели и маркери на ендотелна дисфункция при пациенти с псориатичен артрит.	78
9. Регресионен анализ.	80
9.1 Регресионен анализ на ехографски показатели: CIMT, beta stiffness, PWV.	80
9.2 Регресионен анализ на адхезионните молекули.	85
V. ОБСЪЖДАНЕ	86
1. Демографски и клинични характеристики.	86
2. Болестна активност.	88
3. Липиден профил и атерогенни индекси.	88
4. Приложимост на традиционните сърдечносъдови скорове при възпалителни ставни заболявания.	90
5. Адхезионни молекули (ICAM-1, VCAM-1) – собствени резултати и съпоставка с литературата.	91
6. Ехографски съдови маркери: сравнителен анализ и интерпретация.	93
VI. ИЗВОДИ	98
VII. ПРИНОСИ.	98
1. Приноси с научно-теоретичен характер.	98
2. Приноси с научно-практичен характер.	99
3. Приноси с потвърдителен характер.	99
VIII. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	100
IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
X. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД ...	102
XI. БЛАГОДАРНОСТИ.	103

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АС – Анкилозиращ спондилит

БМИ / BMI – Индекс на телесна маса

ВСЗ – Възпалително ставно заболяване

ВЧЗ-СпА – Спондилоартрит, свързан с възпалително чревно заболяване

ДАС28 / DAS28 – Индекс за активност на заболяването при 28 стави

СУЕ / ESR – Скорост на утаяване на еритроцитите

ЛДЛ / LDL – Липопротеини с ниска плътност

НСПВС / NSAIDs – Нестероидни противовъзпалителни средства

ПсА – Псориатичен артрит

СпА – Спондилоартрит

нСпА – Недиференциран спондилоартрит

СРП / CRP – С-реактивен протеин

МРТ-магнитно-резонансна томография

ХС / CHOL – Холестерол

АСо – Arterial Compliance

AIP – Atherogenic Index of Plasma

AI – Augmentation Index

ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CIMT – Carotid Intima-Media Thickness

CREC – Cross-Reactive Epitope Cluster

CRP – C-Reactive Protein

DAS28 – Disease Activity Score-28

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EP – Elastic Modulus

ESSG – European Spondyloarthritis Study Group
EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology
FMD – Flow-Mediated Dilatation
HDL – High-Density Lipoprotein
HLA-B27 – Human Leukocyte Antigen B27
ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule-1
IDL – Intermediate-Density Lipoprotein
IFN- γ – Interferon gamma
IL-6, IL-17, IL-23 – Interleukins 6, 17, 23
ILC – Innate Lymphoid Cells
IMT – Intima-Media Thickness
JAK – Janus Kinase
MHC – Major Histocompatibility Complex
MMP – Matrix Metalloproteinases
NK – Natural Killer (клетки)
NO – Nitric Oxide
NOD – Nucleotide-binding Oligomerization Domain
PASI – Psoriasis Area and Severity Index
PECAM – Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PWV – Pulse Wave Velocity
RA – Rheumatoid Arthritis
RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
SCORE / SCORE2 – Systematic Coronary Risk Evaluation
STAT3 – Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TNF- α – Tumor Necrosis Factor alpha
VCAM-1 – Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Спондилоартритите (СпА) представляват хетерогенна група възпалителни ревматични заболявания с общи клинични и етиологични характеристики. Те се отличават с ангажиране на аксиалния и/или периферния скелет, ентезит, извънставни прояви и тясна асоциация с човешкия левкоцитен антиген HLA-B27. Към тази група се включват анкилозиращият спондилит (АС), псориатичният артрит (ПсА), реактивният артрит (РеА), ентеропатичният артрит (ВЧЗ-СпА), ювенилният спондилоартрит и недиференцираният спондилоартрит (нСпА). В стремеж да се обединят различните форми на заболяването и да се улесни ранната диагностика, международното дружество ASAS предлага нова класификация, разделяща СпА на аксиална и периферна форма според преобладаващото клинично засягане. Прототип на аксиалната форма е АС, а на периферната – ПсА, като тези две форми са и най-често срещани в клиничната практика.

През последните години се натрупват доказателства за повишена заболяемост и смъртност от сърдечносъдови заболявания при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Установено е, че при тази популация се наблюдават промени в липидния профил, инсулинова резистентност и наличие на други метаболитни рискови фактори. Наред с това, все повече данни сочат за структурни и функционални съдови изменения, подкрепящи хипотезата за ускорена атеросклероза при СпА. Възпалението играе ключова роля в тази патогенетична връзка, като не само повлиява традиционните рискови фактори, но и директно участва в увреждането на съдовия ендотел и в развитието на атеросклеротични промени.

В този контекст необходимостта от надеждни неинвазивни методи за ранно откриване на субклинична атеросклероза при пациенти със СпА е от изключително значение. Сред най-перспективните подходи е използването на едноточкова ехотракинг система, която позволява оценка на локалната

артериална ригидност (АР) на общата каротидна артерия. Установено е, че този показател в значителна степен корелира с аортната ригидност и има прогностично значение по отношение на развитието на атеросклероза. За здрави индивиди са въведени референтни стойности за локалната АР, но към момента такива липсват за пациенти с възпалителни ставни заболявания, което затруднява интерпретацията на резултатите в клиничната практика.

Паралелно с образната диагностика, все по-голям научен интерес предизвикват серумните биомаркери, които биха могли да подпомогнат идентифицирането на пациенти с повишен съдов риск. В тази насока особено внимание се обръща на адхезионните молекули, като VCAM-1 и ICAM-1, чиято експресия е повишена в атеросклеротични плаки и е свързана с уязвимостта на атеромните лезии. Наличните данни от проспективни проучвания демонстрират прогностична стойност на повишените серумни нива на разтворимите форми на тези молекули при асимптоматични лица и пациенти с висок сърдечносъдов риск. Те се разглеждат като възможни маркери не само за наличие на субклинична атеросклероза, но и за оценка на риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти.

Повишената експресия на адхезионните молекули е установена и при други патологични състояния, включително възпалителни, автоимунни, неопластични и психиатрични заболявания. Връзката между хроничното възпаление и атеросклерозата е добре установена, а при пациентите с възпалителни ставни заболявания тази асоциация е обект на активни изследвания. Въпреки напредъка, съществува необходимост от допълнителни проучвания, насочени към валидиране на адхезионните молекули като биомаркери за ранна диагностика на субклинична атеросклероза при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Настоящото изследване си поставя за цел да оцени съдовите ултразвукови параметри и нивата на адхезионните молекули като потенциални маркери на субклинична атеросклероза при тази популация.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Цел на изследването

Основната цел на настоящото изследване е да се оцени ролята на съдовите ултразвукови показатели и на адхезионните молекули като маркери за ранна атеросклероза при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Проучването цели да установи дали възпалителният процес е в основата на равнието на съдови промени и дали съществуват специфични разлики между двете нозологични единици и спрямо здрави контроли. Допълнително се анализира взаимодействието между възпалителната активност, липидния метаболизъм и артериалната ригидност в контекста на сърдечносъдовия риск.

За постигането на поставената цел, изследването си поставя следните конкретни задачи:

1. Да се сравнят съдовите ултразвукови показатели (CIMT, β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP) между пациентите с анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит и здрави контроли с цел оценка на артериалната ригидност.
2. Да се анализират и сравнят нивата на адхезионните молекули VCAM-1 и ICAM-1 между трите изследвани групи с оглед ролята им като маркери на ендотелна дисфункция.
3. Да се оцени връзката между болестната активност (ASDAS-CRP, BASDAI, DAS28), възпалителните маркери (CRP, CYE) и съдовите показатели във всяка от групите и да се установят потенциални различия между тях.
4. Да се сравнят липидният профил, атерогенните индекси и сърдечносъдовите рискови скорове между пациентите с анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит и контроли и да се проследят техните зависимости със съдовите промени и адхезионните молекули.
5. Да се оцени влиянието на демографски и клинични фактори (пол, възраст, артериална хипертония, тютюнопушене, терапевтичен статус) върху

съдовите, лабораторните и клиничните показатели при пациентите със спондилоартрити.

III. Материали и методи

1. Материална база за реализиране на дисертационния труд

Изследването е проведено в следните структури на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна и МУ-Варна:

- Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна
- Клиника по ревматология , УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна
- Клинична имунология, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна
- Клинична лаборатория, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна

2. Пациентска популация, включена в изследването

В изследването са включени общо 154 участници, разделени в три групи:

- **83 пациенти с анкилозиращ спондилит (АС)**, диагностицирани съгласно критериите на Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) за аксиален спондилоартрит;
- **40 пациенти с псориатичен артрит (ПсА)**, отговарящи на класификационните критерии CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis);
- **31 участници в контролна група**, без данни за възпалително ставно заболяване или установена сърдечносъдова патология.

Всички участници са подбрани на база предварителен скрининг, проведен в Клиниката по вътрешни болести и Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, в периода 2023–2024 г. Пациентите са били проследявани амбулаторно или хоспитализирани по клинична процедура №42, като диагностичният процес и терапевтичният подход са следвали утвърдените стандарти и препоръки на EULAR.

Контролната група е съставена от доброволци със сходни демографски характеристики (пол, възраст и индекс на телесна маса), без анамнеза за автоимунно, ендокринно, метаболитно, сърдечносъдово или неопластично заболяване.

Преди включването в проучването всички участници са подписали информирано съгласие. Етичното одобрение е предоставено от Комисията по етика на Медицински университет – Варна, съгласно утвърдените регулаторни и етични изисквания за провеждане на научни изследвания с участие на хора.

3.1. Критерии за включване

В проучването са включени лица, които отговарят на следните условия:

- **За групата с анкилозиращ спондилит (АС):**
 - възраст над 18 години;
 - поставена диагноза анкилозиращ спондилит съгласно класификационните критерии на ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) за аксиален спондилоартрит;
 - подписано информирано съгласие за участие.
- **За групата с псориатичен артрит (ПсА):**
 - възраст над 18 години;
 - поставена диагноза псориатичен артрит по критериите CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis);
 - наличие или анамнеза за псориазис;
 - информирано съгласие за участие.
- **За контролната група:**
 - лица без установено възпалително ставно заболяване;
 - липса на активна сърдечносъдова, автоимунна, метаболитна, хронична инфекциозна или онкологична патология;
 - съответствие по възраст и пол с изследваните групи;
 - информирано съгласие за участие.

3.2. Критерии за изключване

От участие в проучването са изключени лица с някое от следните състояния:

- установена исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест;
- сърдечна недостатъчност, ритъмни или проводни нарушения, кардиомиопатии;
- диабет тип 1 или тип 2, метаболитен синдром;
- хронично бъбречно заболяване (ХБН $\geq$ 3-та степен по KDIGO);
- хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ);
- активна инфекция, неопластично заболяване или имунодефицит;
- бременност или кърмене;
- невъзможност за провеждане на ехографско изследване по технически причини.

4. Документация и информационни източници

Информацията за участниците в проучването е събирана чрез пряк клиничен преглед, структурирано интервю и допълнителна оценка на наличната медицинска документация. При пациентите с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит са използвани данни от амбулаторни прегледи, епикризи, лабораторни резултати и образни изследвания, налични в медицинските им досиета. При контролната група данните са набирани чрез директно снемане на анамнеза, физикален преглед и провеждане на изследвания по стандартизиран протокол.

За всеки участник е попълнена индивидуална регистрационна карта, включваща: демографски данни, клинична диагноза (за пациентите), данни за давност на заболяването, провеждана медикаментозна терапия, тютюнопушене, стойности на артериално налягане, лабораторни и ехографски показатели, както и резултати от оценка на болестна активност. Цялата документация е съхранявана при условия, гарантиращи поверителност и защита на личните

данни, съгласно регулациите на МУ – Варна и националните етични стандарти. Събирането и интерпретацията на данните е осъществена от мултидисциплинарен екип, включващ ревматолог, специалист по вътрешни болести, кардиолог и клиничен имунолог. Всички специалисти имат опит в съответната област и работят в структурите на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Протоколът на проучването е предварително разработен и утвърден от Комисията по етика при Медицински университет – Варна. Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие преди включване, в съответствие с Декларацията от Хелзинки. Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания с Протокол № 133/22.06.23г.

5. Инструментални изследвания

Всички участници в проучването са подложени на ехографско изследване на дясната обща каротидна артерия с помощта на ултразвуков апарат Aloka Hitachi Prosound α7, снабден с високочестотен линеен трансдюсер. Изследването е проведено в легнало положение по гръб, с екстензия на шията и лека ротация на главата под ъгъл от приблизително 30° в контралатерална посока спрямо изследваната страна. Измерванията са осъществени на разстояние 2 cm проксимално от бифуркацията на артерията, в надлъжен срез, което позволява оптимална визуализация и перпендикулярен ултразвуков сигнал към съдовата стена. В допълнение, при всички участници е измерена дебелината на комплекса интима-медия (CIMT) – утвърден морфологичен маркер за ранна субклинична атеросклероза. Стойността на CIMT е отчетена на най-ясно визуализиращия се сегмент от задната стена на дясната обща каротидна артерия, в зона без атеросклеротични плаки или калцификати, като са извършени три измервания в различни сърдечни цикли и е изчислена средна стойност.

След визуализация на съда се активира функцията echo-tracking, която позволява автоматизирано проследяване на промените в артериалния диаметър. С помощта на визуални маркери се дефинират границите на съда на ниво tunica media–adventitia на близката и далечната стена. Изследването се синхронизира с

електрокардиографски (ЕКГ) запис чрез поставяне на периферни електроди, което позволява точно отчитане на началото на систолната и диастолната фаза на сърдечния цикъл. За повишаване на диагностичната точност участниците задържат дишането си по време на регистрацията на минимум шест последователни сърдечни цикъла. Получените графики отразяват динамиката на съдовия диаметър, въз основа на която чрез вграден софтуерен алгоритъм автоматично се изчисляват следните показатели за артериална ригидност: β -stiffness индекс, pulse wave velocity β (PWV β), arterial compliance (ACo), augmentation index (AIx) и pressure-strain elastic modulus (Ep). За прецизно изчисление се въвеждат стойностите на предварително измереното систолно и диастолно артериално налягане, което позволява комплексна и обективна оценка на артериалната еластичност чрез валидиран математически модел.

6. Лабораторни изследвания

6.1 Липопротеини, CRP, СУЕ.

Всички лабораторни изследвания са проведени в сертифицираните звена на Клинична лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Кръвните проби са взети венозно сутрин, на гладно, с последваща центрофуга и обработка според стандартните преданалитични изисквания. Биохимичните и възпалителните параметри включват:

- С-реактивен протеин (CRP) – измерен чрез имунотурбидиметричен метод на автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800 + IMMULITE 2000i;
- Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) – определена по метода на Вестергрин с използване на автоматизиран апарат Sysmex 1000XN;
- Общ холестерол (CHOL), липопротеини с висока плътност (HDL-C), липопротеини с ниска плътност (LDL-C) и триглицериди (TG) – Биохимичен анализатор ADVIA 1800

6.2 Изследване на адхезионни молекули..

Изследването на адхезионни молекули се проведе в звена на Клиниката по имунология към УМБАЛ „Св. Марина“-Варна.

6.2.1. Определяне на серумните нива на sVCAM-1.

Нивата на sVCAM-1 са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор Human sVCAM-1 ELISA Kit, каталожен номер Invitrogen BMS232, на фирмата Thermo Fisher Scientific, USA, с чувствителност (праг на откриване) 0,6 ng/ml и линеен обхват 3,15 – 100 ng/ml. Изследваният материал е кръвен серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II

Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи процеса на кръвосъсирване и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1000×g и е съхранен при температура –80 °C до извършването на анализа. Анализът на sVCAM-1 е осъществен според протокола на производителя, както следва:

1. Всяко кладенче на плаката се измива двукратно с 300 µl Wash Buffer.
2. Към всички кладенчета се поставят по 100 µl от работния Assay Buffer.
3. Към съответните кладенчета се прибавят по 100 µl от разредените стандарти и празна проба (Assay Buffer).
4. Към останалите кладенчета на плаката се прибавят по 100 µl от предварително разредените неизвестни и контролните проби (разреждане 50 пъти: 10 µl проба и 490 µl Assay Buffer) в рамките на 15 минути.
5. Към всяко кладенче на плаката се прибавят по 50 µl от конюгирания разтвор (биотин-конюгирано анти-човешки VCAM-1 антитяло и стрептавидин-конюгирана хрянова пероксидаза).

6. Плаката се запечатва със самозалепващо се фолио и се инкубира за 2 часа на стайна температура на шейкър за микроплаки.

7. Съдържанието на кладенчетата се аспирира и се измива с 300 µl Wash Buffer общо три пъти. След последното измиване кладенчетата се изпразват щателно и се попиват върху хартия.

8. Към всяко кладенче се прибавят по 100 µl от ТМВ субстратен разтвор. Инкубира се 10 минути на стайна температура.

9. Към всяко кладенче се прибавят по 100 µl от Stop разтвор.

10. В рамките на 30 минути е отчетена оптичната плътност на кладенчетата при 450 nm с корекция при 630 nm с Microplate Reader MIT511-4 на фирмата Nicesound Electronics Group.

11. Концентрацията на sVCAM-1 в ng/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 4 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin 2000 версия 4.31 на фирмата Mikrotek Laborsysteme GmbH, като концентрацията на неизвестните и контролните проби е умножена по коефициента на разреждане 50.

6.2.2. Определяне на серумните нива на sICAM-1

Нивата на sICAM-1 са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор Human sICAM-1 ELISA Kit, каталожен номер Invitrogen BMS201, на фирмата Thermo Fisher Scientific, USA, с чувствителност (праг на откриване) 2,2 ng/ml и линеен обхват 6,25 – 100 ng/ml. Изследваният материал е кръвен серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II

Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи процеса на кръвосъсирване и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за

15 минути при $1000\times g$ и е съхранен при температура $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до извършването на анализа. Анализът на sICAM-1 е осъществен според протокола на производителя, както следва:

1. Всяко кладенче на плаката се измива двукратно с 300 μl Wash Buffer.
2. Към съответните кладенчета се прибавят по 100 μl от разредените стандарти и празна проба (Sample Diluent).
3. Към останалите кладенчета на плаката се прибавят по 90 μl от разтворител Sample Diluent и по 10 μl от неизвестните и контролните проби (разреждане 10 пъти) в рамките на 15 минути.
4. Към всяко кладенче на плаката се прибавят по 50 μl от конюгираното с хрянова пероксидаза (HRP) анти тяло.
5. Плаката се запечатва със самозалепващо се фолио и се инкубира за 1 часа на стайна температура на шейкър за микроплаки.
6. Съдържанието на кладенчетата се аспирира и се измива с 300 μl Wash Buffer общо три пъти. След последното измиване кладенчетата се изпразват щателно и се попиват върху хартия.
7. Към всяко кладенче се прибавят по 100 μl от ТМВ субстратен разтвор. Икубира се 10 минути на стайна температура.
8. Към всяко кладенче се прибавят по 100 μl от Stop разтвор.
9. В рамките на 30 минути е отчетена оптичната плътност на кладенчетата при 450 nm с корекция при 630 nm с Microplate Reader MIT511-4 на фирмата Nicesound Electronics Group.
10. Концентрацията на sICAM-1 в ng/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 4 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер MikroWin 2000 версия 4.31 на фирмата Mikrotek Laborsysteme GmbH,

като концентрацията на неизвестните и контролните проби е умножена по коефициента на разреждане 10.

7. Изчислени индекси.

В допълнение към директно измерените лабораторни и ехографски показатели, за всички участници бяха изчислени редица **вторични индекси**, използвани за оценка на атерогенен риск, хемодинамичен профил и общ сърдечносъдов риск.

При всички участници е измерен ръст (см), тегло (кг) и е изчислен индекс на телесна маса (ИТМ) по формулата $\text{ИТМ} = \text{тегло (кг)} / \text{ръст (м)}^2$

7.1. Атерогенни индекси.

За оценка на липидно-медиация атерогенен риск бяха изчислени следните параметри:

- *Castelli I риск индекс* (Castelli risk index I, CRI-I) = TC/HDL-холестерол
- *Castelli II риск индекс* (Castelli risk index II, CRI-II) = LDL-холестерол/HDL-холестерол
- *Атерогенен индекс на плазмата* (Atherogenic index of plasma, AIP) = $\log(\text{TG}/\text{HDL-холестерол})$
- *Атерогенен коефициент* (Atherogenic coefficient, AtC) = $(\text{TC} - \text{HDL-холестерол})/\text{HDL-холестерол}$
- *non-HDL-холестерол* (non-HDL) = TC – HDL-холестерол

7.2. Хемодинамични индекси.

За оценка на артериалното налягане и ригидността на артериалната система са изчислени следните параметри:

- Пулсово налягане (mmHg) = систолно артериално налягане (САН) (mmHg) – диастолно артериално налягане (ДАН) (mmHg).
- Средното артериално налягане (СрАН) по формулата $\text{СрАН (mmHg)} = \text{ДАН} + (\text{САН} - \text{ДАН})/3$.

7.3. Сърдечносъдови рискови скорове.

Всеки участник е оценен чрез три валидирани инструмента за изчисление на индивидуален 10-годишен сърдечносъдов риск:

- **Framingham Risk Score** – базиран на възраст, пол, систолно налягане, холестеролови фракции, статус на тютюнопушене и наличие на захарен диабет;
- **SCORE2** – европейски модел за оценка на общия (фатален + нефатален) 10-годишен риск от първи сърдечносъдов инцидент (МИ или инсулт), базиран на възраст, пол, тютюнопушене, общ холестерол и систолно налягане; използвана е калибрация за България. При участници на възраст ≥ 70 г. рискът се оценява със **SCORE2-OP**.

Стойностите са интерпретирани според приетите референтни прагове за нисък, умерен, висок и много висок риск, съгласно актуалните ESC и NICE препоръки.

8. Оценка на възпалителната активност.

Оценката на възпалителната активност при пациентите с анкилозиращ спондилит (АС) и псориатичен артрит (ПсА) беше извършена чрез използване на валидирани композитни индекси, специфични за съответните заболявания. При пациентите с АС беше приложен ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein), който комбинира субективни данни от пациента (болка в гърба, сутрешна скованост, обща оценка на активността и болка при натиск) с обективен възпалителен маркер – С-реактивен протеин (CRP), изразен в mg/L. Изчислението на индекса беше извършено по официалната формула на Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS):

$$\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times \text{болка в гърба} + 0.058 \times \text{продължителност на сутрешната скованост} + 0.110 \times \text{глобална оценка от пациента} + 0.073 \times \text{периферна болка/оток} + 0.579 \times \ln(\text{CRP} + 1)$$

Съгласно публикуваните референтни стойности, болестната активност се класифицира в следните категории: <1.3 – неактивно заболяване, 1.3–2.1 – ниска активност, 2.1–3.5 – висока активност, и >3.5 – много висока активност.

При пациентите с ПсА възпалителната активност беше оценена чрез DAS28 (Disease Activity Score using 28 joint counts), който включва брой болезнени и подути стави (от 28 стави), обща оценка от пациента за здравословното състояние по визуална аналогова скала (VAS, 0–100 mm) и стойността на CRP в mg/L. Изчислението беше направено чрез онлайн калкулатор, валидиран за DAS28-CRP:

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{(\text{Брой болезнени стави} - \text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{Брой оточни стави} - \text{SJC28})} + 0.36 \times \ln(\text{C-реактивен протеин} - \text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{Глобална оценка на здравето (GH)} + 0.96$$

Където:

- **TJC28** – брой болезнени стави от 28-те, включени в оценката.
- **SJC28** – брой оточни стави от 28-те.
- **CRP** – C-реактивен протеин (mmol/l).
- **GH** – глобална оценка на здравето, дадена от пациента (0–100 mm по VAS).

Като граници за интерпретация на резултатите бяха приети: DAS28 <2.6 – ремисия, 2.6–3.2 – ниска активност, 3.2–5.1 – умерена активност, и >5.1 – висока болестна активност.

9. Статистически методи.

Обработката и анализът на данните бяха извършени с помощта на програмния продукт IBM SPSS Statistics, версия 27.0. Всички данни бяха въведени в електронна база и проверени за грешки и пропуски. Качествените (категориални) променливи бяха представени чрез абсолютни стойности (брой) и относителни дялове (процент), а количествените – като средна стойност $\pm$

стандартно отклонение (SD) при нормално разпределение или медиана (междуквартилен интервал, IQR) при ненормално разпределение.

Проверка за нормалност на разпределението на количествените променливи беше извършена чрез теста на Shapiro–Wilk и Kolmogorov–Smirnov. При установено отклонение от нормалност ($p < 0.05$), за последващ анализ бяха използвани непараметрични методи.

За оценка на разликите между три независими групи (пациенти с анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит и контролна група) бе приложен непараметричен тест на Kruskal–Wallis, а при сравнение между две групи – Mann–Whitney U тест. Категориалните променливи бяха сравнени с помощта на хи-квадрат тест на Пиърсън.

Корелационните зависимости между непрекъснати количествени променливи бяха оценени чрез Spearman корелационен анализ. Изчислени бяха коефициенти на корелация (ρ) и стойности на статистическа значимост (p).

За изследване на независимия ефект на различни клинични, биохимични и антропометрични променливи върху съдови ултразвукови индекси и сърдечносъдови рискови скорове беше проведен множествен линеен регресионен анализ (Enter метод). Използвани бяха следните зависими променливи: дебелина на интима-медия (CIMT), β -стивнес индекс (β -stiffness), скорост на пулсовата вълна (PWV), индекс на комплайънс (ACo), индекс на еластичност (EP), молекула на съдовата адхезия VCAM-1 и SCORE. Като предиктори (независими променливи) в различните модели бяха включени възраст, пол, тютюнопушене, наличие на артериална хипертония, BMI, CRP, LDL, триглицериди, AIP и VCAM-1, в зависимост от специфичната цел на анализа. Проведена беше оценка за адекватност на моделите чрез стойностите на коефициента на детерминация (R^2), стойност на F-тест, остатъци (ресидуали) и Durbin-Watson статистика. Статистически значими бяха приети модели с $p < 0.05$.

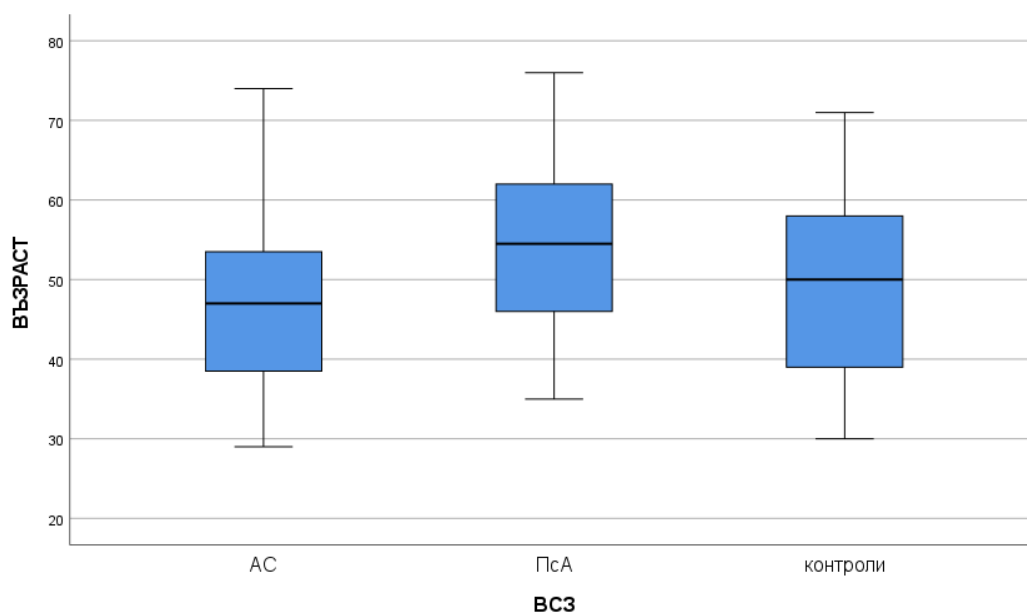
Резултатите от анализа бяха представени таблично и графично чрез box plots, корелационни диаграми, както и диагностични scatter plots за регресионните модели.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Общи клинични и демографски характеристики.

За начална характеристика на изследваната популация бяха анализирани основни демографски показатели, включително възраст. Средната възраст на участниците с анкилозиращ спондилит е 47.05 ± 10.62 години, при пациентите с псориатичен артрит – 54.03 ± 11.01 години, а в контролната група – 48.35 ± 11.27 години. Наблюдава се тенденция пациентите с псориатичен артрит да бъдат по-възрастни спрямо останалите групи, което съответства на по-късната клинична манифестация на заболяването.

Подробна информация относно основните клинични и демографски характеристики на участниците е обобщена в **Таблица 7**, а разпределението на възрастта по групи е визуализирано чрез **бокс-плот диаграма**.



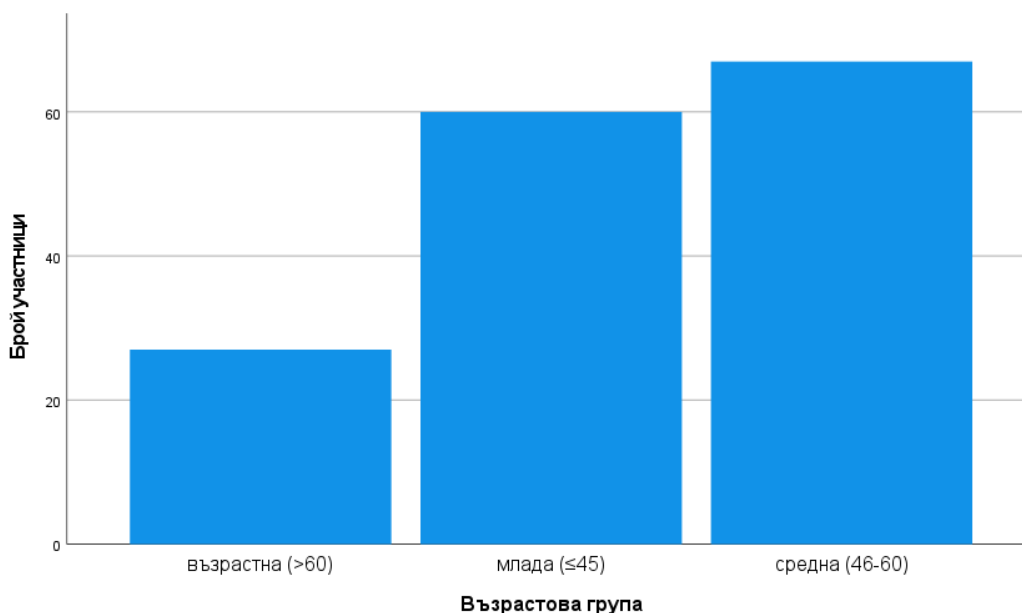
Диаграма 1. Разпределение на възрастта по групи

Таблица 7. Основни клинични и демографски характеристики на участниците по групи

Показател	АС (n = 83)	ПсА (n = 40)	Контроли (n = 31)
Средна възраст (г.)	47.05 ± 10.62	54.03 ± 11.01	48.35 ± 11.27
Пол (% мъже)	66.3%	32.5%	54.8%
Пол (% жени)	33.7%	67.5%	45.2%
Среден BMI (kg/m ²)	27.75 ± 5.31	28.47 ± 5.64	26.73 ± 4.78
Тютюнопушене (% пушачи)	55.4%	65.0%	64.5%
Артериална хипертония (%)	27.7%	47.5%	35.5%

За да се оцени потенциалното влияние на възрастта върху изследваните биохимични, съдови и сърдечносъдови параметри, участниците бяха стратифицирани в три възрастови подгрупи: млада (≤ 45 години), средна (46–60 години) и възрастна (>60 години).

Разпределението на изследваните лица по възрастови категории е представено на **Диаграма 2**, като се наблюдава преобладаване на участници в младата и средната възрастова група.



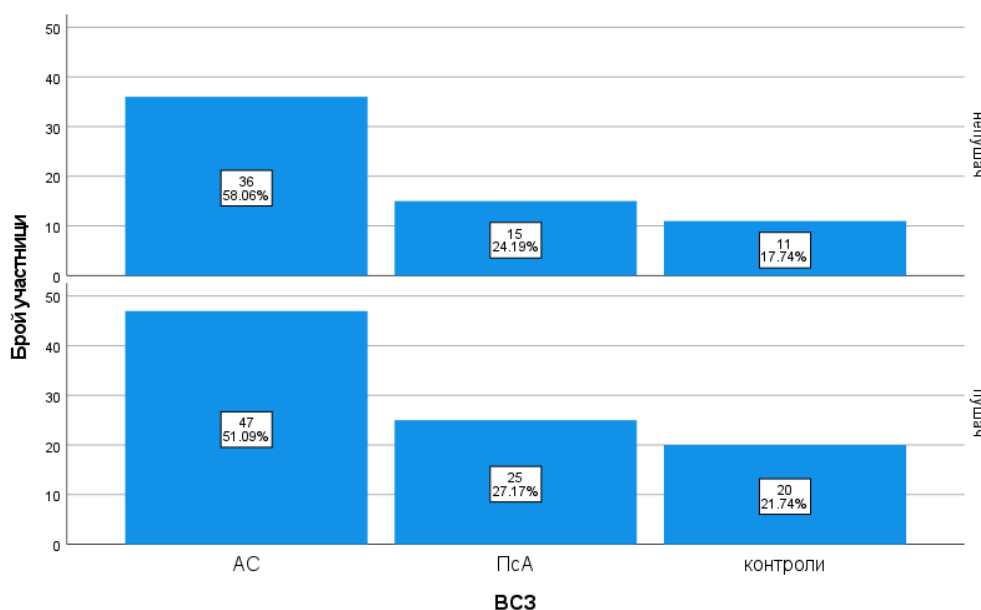
Диаграма 2. Разпределение по групи според възрастта.

При анализа на подгрупите по възраст не бяха установени статистически значими разлики в повечето от изследваните показатели, включително възпалителни маркери (СУЕ, CRP), липиден профил (CHOL, LDL, HDL, TG), ехографски съдови индекси (CIMT, PWV, β -stiffness, AI, ACo, EP), кардиоваскуларни рискови скорове (Framingham, SCORE2), атерогенни индекси и адхезионни молекули (ICAM, VCAM).

В допълнение беше оценена давността на заболяването сред включените пациенти. При лицата с анкилозиращ спондилит тя варира от 0.8 до 30 години, със средна стойност 9.49 ± 6.04 години. В групата с псориатичен артрит давността е в интервала от 1 до 37 години, като средната стойност е 9.43 ± 7.70 години. Сходството между двете групи по този показател отразява близка клинична продължителност на заболяването в изследваната популация. По отношение на половото разпределение, в групата с анкилозиращ спондилит преобладават мъжете (66.3%), докато при псориатичен артрит се наблюдава обратна тенденция, с доминиране на жените (67.5%). Контролната група показва относително балансирано разпределение между половете (54.8% мъже, 45.2% жени).

Наред с давността на заболяването, бяха анализирани и други основни клинични параметри. Индексът на телесна маса (BMI) е най-висок сред пациентите с псориатичен артрит ($28.47 \pm 5.64 \text{ kg/m}^2$), следван от тези с анкилозиращ спондилит ($27.75 \pm 5.31 \text{ kg/m}^2$) и контролната група ($26.73 \pm 4.78 \text{ kg/m}^2$). И в трите групи се наблюдава широка амплитуда на стойностите – от поднормено тегло до изразено затлъстяване.

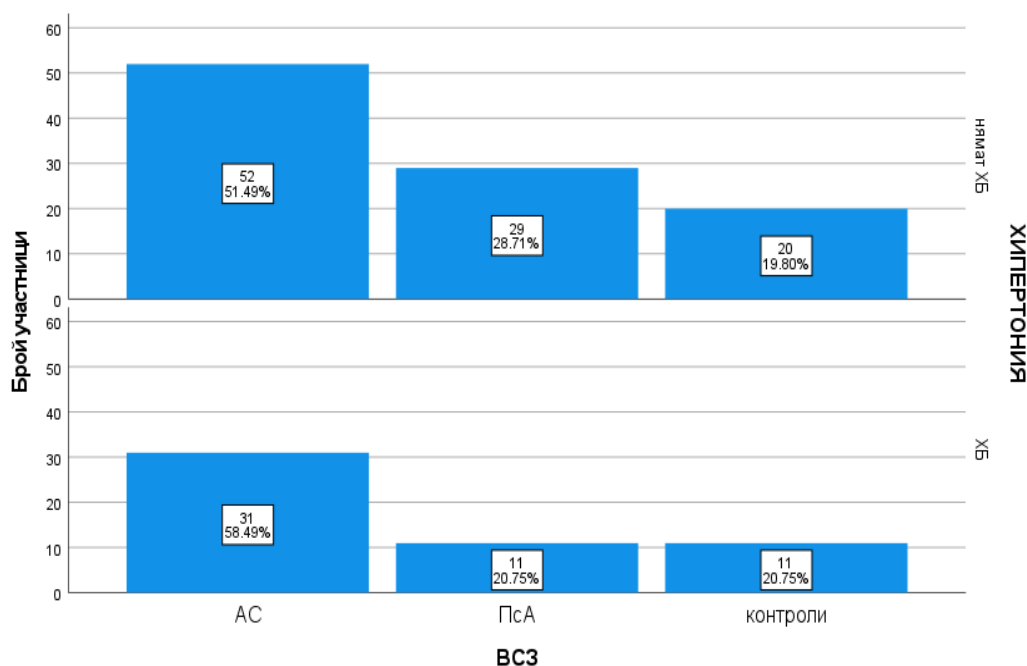
По отношение на тютюнопушенето, относителният дял на пушачите е 65.0% при пациентите с псориатичен артрит, 55.4% при тези с анкилозиращ спондилит и 64.5% в контролната група. На **Диаграма 3** съотношение на проценти пушачи към непушачи при различните групи.



Диаграма 3. Процентно разпределение на участниците с и без артериална хипертония по групи (АС, PsA и контроли)

Анализът на артериалното налягане показва, че средната стойност на систолното налягане за цялата извадка е 123.67 ± 9.86 mmHg (мин. 104, макс. 165 mmHg), а на диастолното – 77.27 ± 6.30 mmHg (мин. 60, макс. 95 mmHg). Средното артериално налягане възлиза на 92.73 ± 6.59 mmHg, а пулсовото – 46.40 ± 8.34 mmHg.

Артериална хипертония е установена при 47.5% от пациентите с псориатичен артрит, при 27.7% от тези с анкилозираш спондилит и при 35.5% от участниците в контролната група (Диаграма 4) .



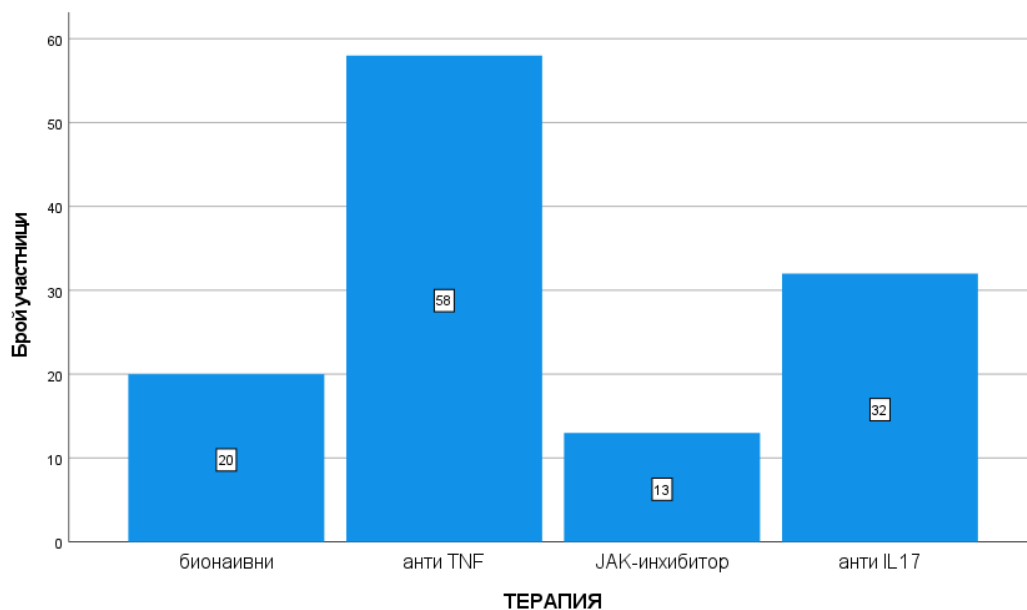
Диаграма 4. Процентно разпределение на участниците с и без артериална хипертония по групи (АС, ПсА и контроли)

ХБ-с хипертонична болест; Нямат ХБ- без хипертонична болест;

В цялата извадка ($n = 123$) разпределението на пациентите по вид прилагана таргетна терапия е представено на **Диаграма 5**. Най-голям дял от участниците са лекувани с анти-TNF средства ($n = 58$), следвани от анти-IL-17 ($n = 32$) и JAK-инхибитори ($n = 13$). Бионаивни са 20 пациенти, при които към момента на включване не е прилагано таргетно лечение.

При пациентите с анкилозиращ спондилит, най-често прилаганата терапия е анти-TNF (60.2%), следвана от анти-IL-17 (14.5%) и JAK-инхибитори (7.2%), докато 18.1% от участниците са бионаивни (**Диаграма 6**).

В групата с псориатичен артрит най-голям е дялът на пациентите на анти-IL-17 терапия (50.0%), докато 20.0% са лекувани с анти-TNF, 17.5% – с JAK-инхибитори, а 12.5% не са получавали таргетно лечение (**Диаграма 7**).



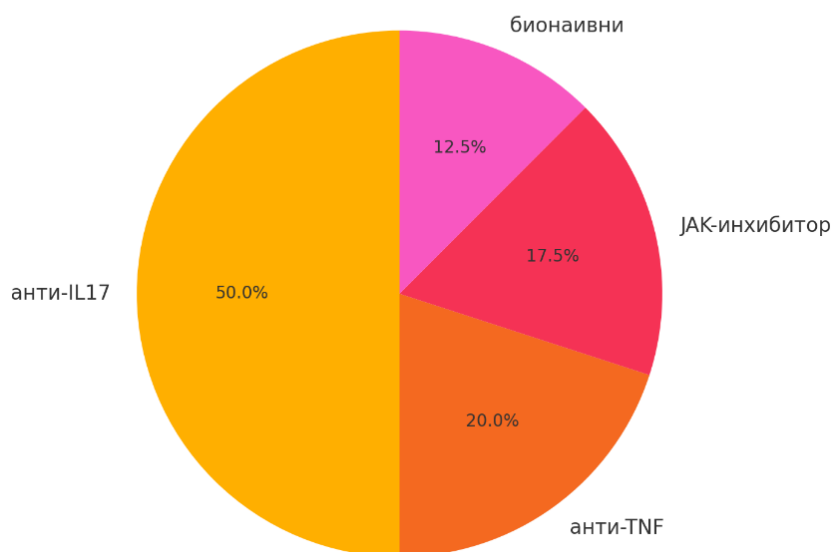
Диаграма 5. Разпределение на пациентите по вид прилагана таргетна терапия.

Разпределение на терапиите при пациенти с анкилозиращ спондилит (АС):



Диаграма 6. Разпределение на пациентите с АС по терапевтичен профил.

Разпределение на терапията при ПсА



Диаграма 7. Разпределение на пациентите с ПсА по терапевтичен профил.

2. Болестна активност и възпалителни показатели.

Отчетени са статистически значими разлики в стойностите на възпалителните маркери между трите групи. Пациентите с анкилозиращ спондилит демонстрират най-високи медиани на СУЕ (22 mm/h) и CRP (6.3 mg/L), следвани от групата с псориаатичен артрит (СУЕ: 16 mm/h; CRP: 4.1 mg/L). Контролните участници показват стойности в границите на нормата (СУЕ: 9 mm/h; CRP: 1.8 mg/L).

По отношение на болестната активност, при пациентите с анкилозиращ спондилит средната стойност на ASDAS-CRP е 2.30 ± 1.30 (от 1.13 до 6.90), което отразява наличие на пациенти с различна степен на активност – от ниска до висока. Средният BASDAI е 2.83 ± 1.96 , съответстващ на ниска до умерена активност.

При пациентите с псориаатичен артрит стойността на DAS28 варира от 2.06 до 5.89, със средна стойност 2.82 ± 0.83 , което показва, че преобладаващата част от участниците са с ниска до умерена болестна активност.

3. Липиден профил и атерогенни индекси

Анализът на липидния профил показва сходни средни стойности на общия холестерол в трите групи – 5.38 ± 1.21 mmol/L при пациентите с анкилозиращ спондилит (АС), 5.44 ± 1.17 mmol/L при тези с псориатичен артрит (ПсА) и 5.16 ± 0.86 mmol/L при контролната група.

Средните стойности на триглицеридите бяха най-високи при контролните участници (1.58 ± 0.97 mmol/L), а най-ниски при пациентите с ПсА (1.43 ± 0.78 mmol/L).

По отношение на LDL-холестерола, стойностите бяха сходни между пациентите с АС (3.25 ± 1.08 mmol/L) и ПсА (3.29 ± 0.94 mmol/L), докато при контролната група бяха леко по-ниски (2.93 ± 0.80 mmol/L). HDL-холестеролът беше най-нисък при АС (1.44 ± 0.41 mmol/L), с леко по-високи стойности при ПсА (1.49 ± 0.37 mmol/L) и най-високи при контролната група (1.54 ± 0.44 mmol/L).

Средният non-HDL холестерол – маркер за атерогенна липидна фракция – беше сходен във всички групи: 3.95 ± 1.12 mmol/L при АС, 3.93 ± 1.11 mmol/L при ПсА и 3.62 ± 0.86 mmol/L при контролите.

Изчислените атерогенни индекси също показаха тенденция към по-висока атерогенност при пациентите с възпалителни заболявания. Най-висок беше коефициентът на атерогенност (Atherogenic coef) при АС (2.97 ± 1.22) и ПсА (2.97 ± 1.72), в сравнение с контролите (2.58 ± 1.05). AIP индексът (лог TG/HDL) беше леко отрицателен във всички групи, с най-ниска стойност при АС (-0.061 ± 0.318), ПсА (-0.045 ± 0.289) и контроли (-0.052 ± 0.290), което обикновено съответства на нисък до умерен сърдечносъдов риск (Таблица 8).

Таблица 8. Липиден профил и атерогенни индекси при трите изследвани групи

Параметър	АС (n=83)	ПсА (n=40)	Контроли (n=31)
Общ холестерол (mmol/L)	5.38 ± 1.21	5.44 ± 1.17	5.16 ± 0.86
Триглицериди (mmol/L)	1.48 ± 1.46	1.43 ± 0.78	1.58 ± 0.97
LDL (mmol/L)	3.25 ± 1.08	3.29 ± 0.94	2.93 ± 0.80
HDL (mmol/L)	1.44 ± 0.41	1.49 ± 0.37	1.54 ± 0.44
non-HDL (mmol/L)	3.95 ± 1.12	3.93 ± 1.11	3.62 ± 0.86
Atherogenic coefficient	2.97 ± 1.22	2.97 ± 1.72	2.58 ± 1.05
AIP (лог TG/HDL)	-0.061 ± 0.318	-0.045 ± 0.289	-0.052 ± 0.290
Castelli индекс I	3.95 ± 1.13	3.83 ± 1.13	3.58 ± 1.05
Castelli индекс II	2.38 ± 0.88	2.33 ± 0.85	2.10 ± 0.95

4. Сърдечносъдови рискови индекси.

Оценката на сърдечносъдовия риск чрез скалите Framingham и SCORE2 разкрива различия между пациентите с анкилозиращ спондилит (АС), псориатичен артрит (ПсА) и контролната група. Според Framingham скалата, средният риск при АС е 5.43 ± 4.91 , при ПсА – 5.27 ± 4.34 , а при контролните – 6.76 ± 4.48 . Независимо от това, стойностите остават относително близки, което не предполага съществено увеличение на Framingham-определения риск при възпалителните групи. По-отчетливи разлики се наблюдават при SCORE2 индекса. Пациентите с ПсА показват най-висок среден резултат – 11.52 ± 7.69 , следвани от АС – 8.61 ± 6.72 , а най-ниски стойности са отчетени при контролите – 8.89 ± 6.24 . Това може да се обясни с по-изразени метаболитни нарушения или кумулиране на рискови фактори при пациентите с ПсА.

5. Ултразвукови съдови показатели.

Отчетени са съществени различия в ултразвуковите съдови показатели между трите групи. Средната стойност на CIMT е най-висока при пациентите с псориатичен артрит (0.6383 ± 0.2044 mm), последвана от групата с анкилозиращ

спондилит (0.5980 ± 0.2008 mm) и контролите (0.5184 ± 0.0959 mm), което насочва към по-изразена артериална промяна при възпалителните състояния.

Скоростта на пулсовата вълна (PWV) също е повишена при ПсА (6.33 ± 1.30 m/s) и АС (5.99 ± 0.96 m/s) в сравнение с контролните участници (5.32 ± 0.63 m/s). Подобна тенденция се наблюдава и при индекса на ригидност β , чиято стойност е най-висока при ПсА (8.85 ± 3.76), следвана от АС (7.36 ± 2.40) и контролната група (5.76 ± 1.20).

Аугментационният индекс (AI) е повишен при пациентите с ПсА (19.41 ± 13.56) и АС (16.70 ± 14.11), докато при контролите стойността е по-ниска (14.94 ± 18.74), въпреки по-голямото вариране в рамките на тази група.

По-ниска артериална комплайънс (ACo) се отчита при пациентите с ПсА (0.8053 ± 0.3150), което е в съответствие със стойностите при АС (1.0131 ± 1.1124) и контроли (1.0171 ± 0.3808). Аналогично, еластичният модул (EP) е най-висок при ПсА (113.6 ± 50.0 kPa), следван от АС (97.5 ± 32.2 kPa) и контролите (77.5 ± 17.9 kPa), което допълнително потвърждава повишената артериална ригидност при пациентите с възпалителни артропатии. (Таблица 9).

Таблица 9. Средни стойности на ехографските показатели в трите изследвани групи

Група	CIMT (mm)	PWV (m/s)	β -stiffness	AI (%)	ACo (mm ² /kPa)	EP (kPa)
АС	0.5980 ± 0.2008	5.99 ± 0.96	7.36 ± 2.40	16.70 ± 14.11	1.0131 ± 1.1124	97.5 ± 32.2
ПсА	0.6383 ± 0.2044	6.33 ± 1.30	8.85 ± 3.76	19.41 ± 13.56	0.8053 ± 0.3150	113.6 ± 50.0
Контроли	0.5184 ± 0.0959	5.32 ± 0.63	5.76 ± 1.20	14.94 ± 18.74	1.0171 ± 0.3808	77.5 ± 17.9

6. Адхезионни молекули (ICAM, VCAM).

Средните стойности на ICAM и VCAM при пациентите с анкилозиращ спондилит (АС), псориатичен артрит (ПсА) и контролната група показват известни различия, като нивата на VCAM са по-високи при пациентите с ПсА

(средно 927.15 ng/ml) спрямо тези с АС (813.94 ng/ml) и контролната група (852.10 ng/ml). ICAM стойностите са относително сходни между групите, с леко по-висока средна стойност при контролните индивиди (Таблица 10). Тези резултати предполагат участие на адхезионните молекули в патогенезата на възпалителните артропатии, като особено значение може да има VCAM при ПсА.

Таблица 10. Средни стойности на ICAM-1 и VCAM в трите изследвани групи

Група	ICAM (средна $\pm$ SD)	VCAM (средна $\pm$ SD)
Анкилозирац спондилит (АС)	460.93 $\pm$ 145.52	813.94 $\pm$ 262.98
Псориатичен артрит (ПсА)	463.74 $\pm$ 127.97	927.15 $\pm$ 377.20
Контроли	492.91 $\pm$ 130.15	852.10 $\pm$ 214.57

7. Сравнителен анализ по подгрупи.

7.1 Сравнителен анализ между АС, ПсА и контроли.

7.1.1 Сравнение на демографски показатели между групите АС, ПсА и контроли.

Половото разпределение между групите показва отчетлива разлика – при пациентите с анкилозирац спондилит преобладават мъже (66.3%), докато при псориатичен артрит се наблюдава превес на жените (67.5%). Контролната група включва приблизително равен брой представители на двата пола, с леко преобладаване на мъжете (54.8%).

Средната възраст също варира значимо между групите (Kruskal-Wallis $H = 10.824$, $p = 0.004$), като най-младата популация е тази с анкилозирац спондилит (46.6 ± 9.8 години), следвана от пациентите с псориатичен артрит (51.7 ± 11.4 години) и контролната група (54.2 ± 8.3 години).

Относно честотата на артериалната хипертония се установява тенденция към по-висока честота в групата с ПсА (47.5%) спрямо АС (27.7%) и контролите

(35.5%), без достигане на статистическа значимост ($\chi^2 = 4.703$, $p = 0.095$) (Таблица 11).

Таблица 11. Демографски и клинични характеристики на изследваните групи

Показател	АС (n=83)	ПсА (n=40)	Контроли (n=31)	p-стойност
Пол (мъже)	66.3%	32.5%	54.8%	0.002
Артериална хипертония	27.7%	47.5%	35.5%	0.095
Пушачи	55.4%	65.0%	64.5%	0.497

Индексът на телесна маса (BMI) не показва статистически значими междугрупови разлики (Kruskal-Wallis $H = 0.925$, $p = 0.630$), като средните стойности са в границите на преднаднормено тегло. Най-високи стойности се наблюдават при пациентите с псориатичен артрит (28.7 kg/m^2), а най-ниски – при контролната група (25.9 kg/m^2).

Не се установяват статистически значими разлики между трите групи по отношение на стойностите на систолното ($p = 0.900$) и диастолното артериално налягане ($p = 0.367$), както и на пулсовото ($p = 0.415$) и средното артериално налягане ($p = 0.889$). Това предполага, че независимо от наличието на възпалителна активност и съпътстващи метаболитни нарушения при АС и ПсА, артериалното налягане остава относително хомогенно между групите и вероятно не представлява самостоятелен разграничителен фактор за сърдечносъдов риск в тази популация. Резултатите следва да се интерпретират с повишено внимание, отчитайки възможното влияние на хипотензивна терапия, различната честота на артериална хипертония, както и вариациите във възрастта и BMI.

7.1.2 Сравнителен анализ на възпалителните показатели.

Статистическият анализ чрез Kruskal–Wallis тест потвърждава наличието на значими разлики за СУЕ ($p = 0.012$) и CRP ($p = 0.016$) между изследваните групи (АС, ПсА и контроли). Пикови стойности на CRP се отчитат при пациентите с анкилозиращ спондилит, последвани от групата с псориатичен артрит, докато

при контролните лица стойностите остават най-ниски. Сходна тенденция се отчита и при СУЕ, като пациентите със спондилоартропатии демонстрират отчетливо повишени нива спрямо контролната група.

7.1.3 Сравнение на липидния профил и атерогенните индекси между групите.

Средните рангове на липидните показатели и атерогенните индекси в трите изследвани групи са представени в Таблица 12. Въпреки отчетените вариации, не се установява статистически значима разлика по отношение на нито един от анализирания параметри.

Най-ниски средни рангове за LDL-холестерола, non-HDL холестерола и Кастели индексите се наблюдават при контролната група, което съответства на очакванията за по-добър липиден профил при здрави индивиди. Въпреки това, разликите между групите не достигат статистическа значимост (всички $p > 0.05$). Липсват съществени междугрупови различия и по отношение на общия холестерол, HDL, триглицеридите, както и изчислените атерогенни индекси – атерогенен коефициент, AIP и Castelli I/II.

Таблица 12. Сравняване на липидните показатели между трите групи.

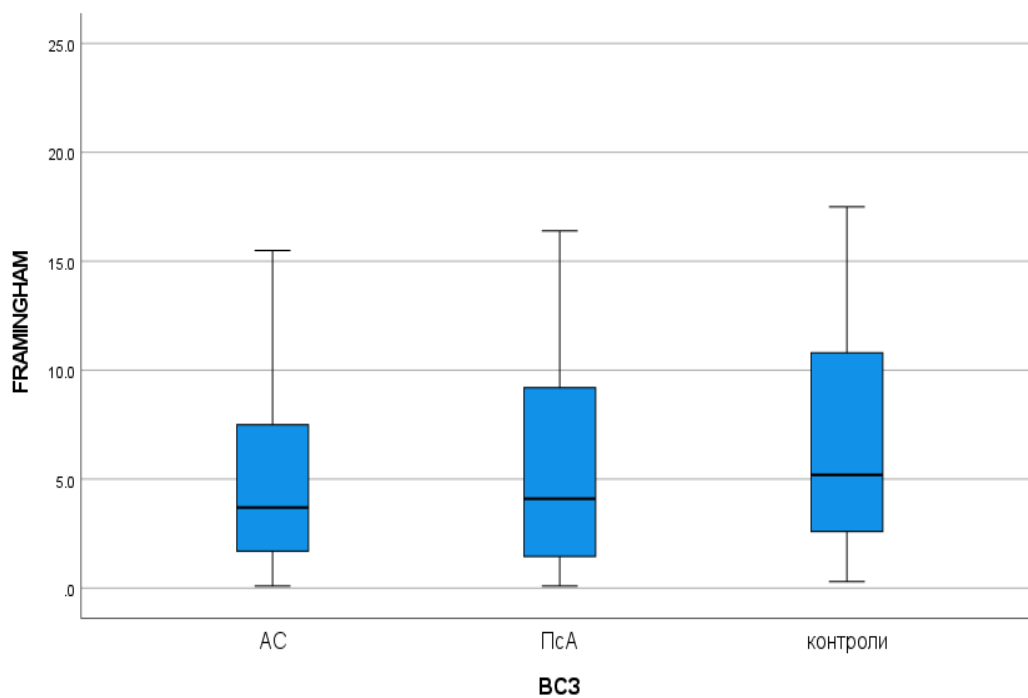
Показател	АС (n=83)	ПсА (n=40)	Контроли (n=31)	р-стойност
Общ холестерол	78.99	79.05	71.52	0.705
LDL-холестерол	80.52	80.26	65.85	0.266
HDL-холестерол	73.74	80.29	83.97	0.497
Триглицериди (ТГ)	73.23	80.05	85.65	0.382
non-HDL холестерол	80.81	77.94	68.06	0.397
Атерогенен коефициент	82.40	74.71	67.97	0.276
AIP индекс	75.99	78.58	80.16	0.892
Кастели индекс I	78.23	83.78	67.45	0.303
Кастели индекс II	78.73	84.31	65.40	0.194

Въпреки отчетените вариации в средните рангове, не бе установена статистически значима разлика между трите групи по отношение на нито един от анализирания показател – нито при липидните фракции (общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди, non-HDL), нито при изчислените атерогенни индекси (атерогенен коефициент, AIP, Castelli I и II). Най-ниски средни рангове за LDL-холестерола, non-HDL холестерола и Кастели индексите бяха отчетени при контролната група, което отговаря на очакванията, но разликите не достигнаха ниво на статистическа значимост (всички $p > 0.05$).

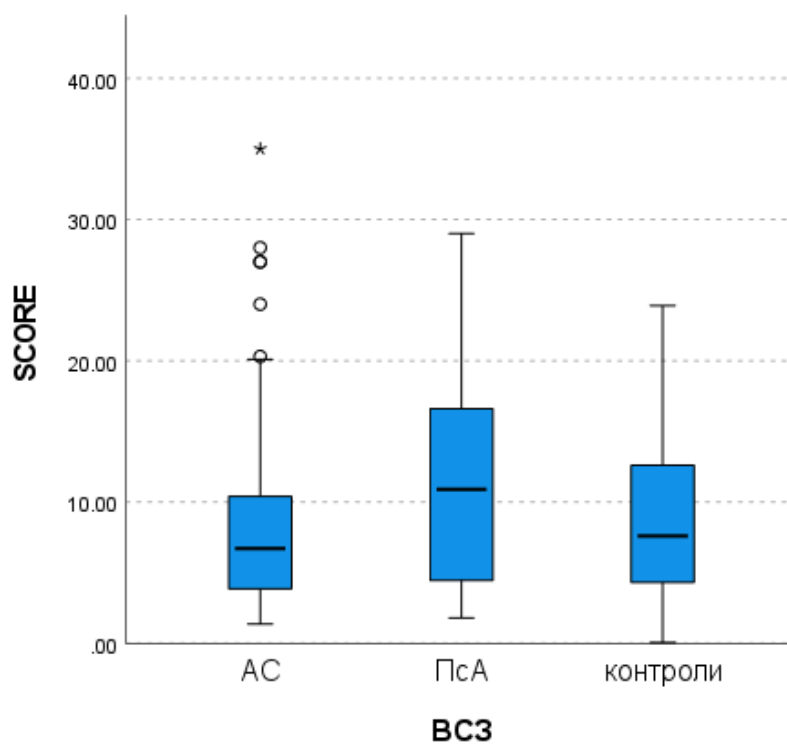
7.1.4 Сравнение на сърдечносъдов риск при различните групи пациенти.

При сравнение на средните рангове за Framingham скората стойностите са сходни между трите групи – АС (среден ранг 77.31), ПсА (72.53) и контроли (79.35). Получената p -стойност ($p = 0.648$) показва, че няма статистически значима разлика между групите по този показател, което предполага сходен Framingham-определен риск за изследваните популации (Диаграма 8).

Анализът на SCORE2 индекса също не установи статистически значими различия между групите ($p = 0.146$). Средният ранг е най-нисък при контролната група (44.06), следван от пациентите с АС (58.23), а най-високи стойности се наблюдават при ПсА (72.65) (Диаграма 9). Въпреки липсата на статистическа значимост, се очертава тенденция за по-висок SCORE2 при пациентите с ПсА, което може да отразява по-изразена кумулация на сърдечносъдови рискови фактори в тази група.



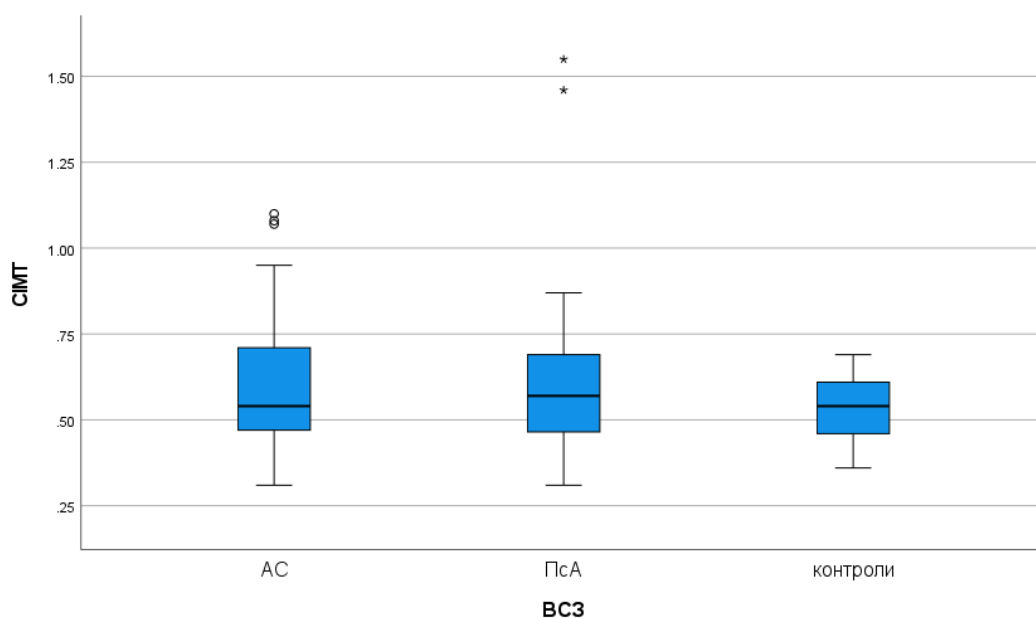
Диаграма 8. Профил на сърдечносъдовия риск изчислен по Framingham в различните групи.



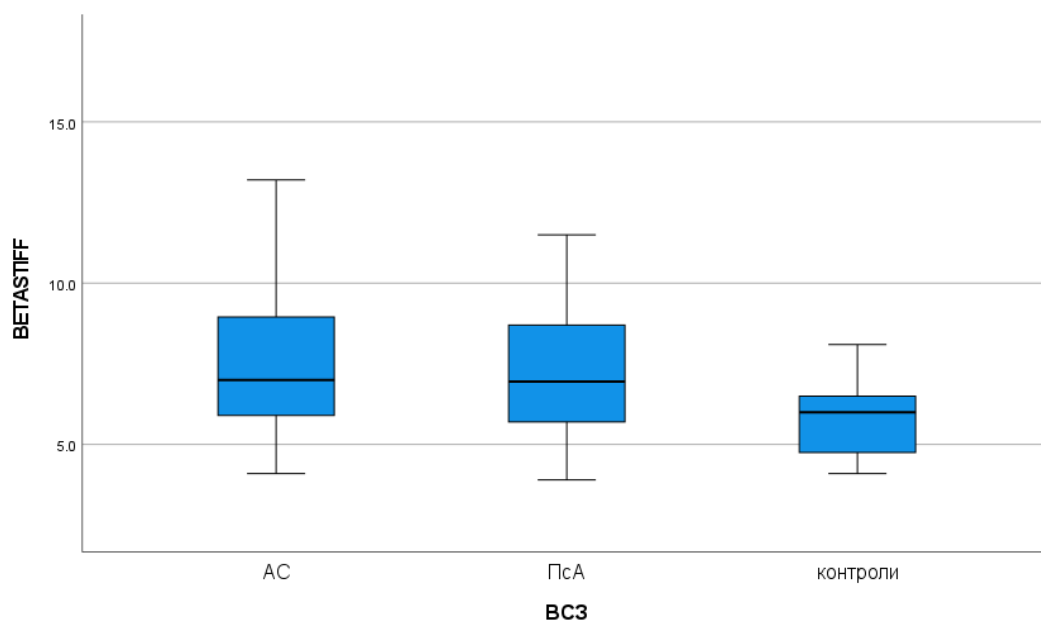
Диаграма 9. Профил на сърдечносъдовия риск изчислен по SCORE2 в различните групи

7.1.4 Сравнение между АС, ПсА и контроли според ехографските съдови показатели.

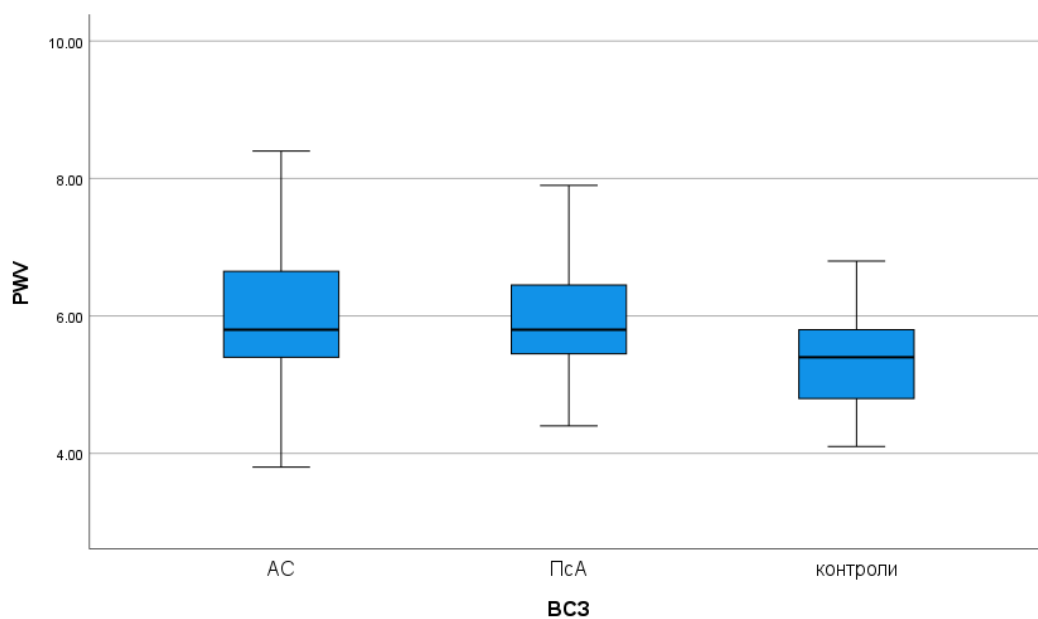
При анализа на ултразвуковите съдови параметри между трите групи – пациенти с анкилозиращ спондилит (АС), пациенти с псориаатичен артрит (ПсА) и здрави контроли – чрез Kruskal-Wallis test бе установена статистически значима разлика при следните показатели: дебелина на интима-медия (СІМТ) (Диаграма 10) ($p = 0.013$), β -stiffness индекс ($p < 0.001$) (Диаграма 11), скорост на пулсовата вълна (PWV) ($p = 0.001$) (Диаграма 12), артериална комплайънс (АСо) (Диаграма 13) ($p = 0.032$) и еластичен модул (ЕР) ($p = 0.001$) (Диаграма 14).



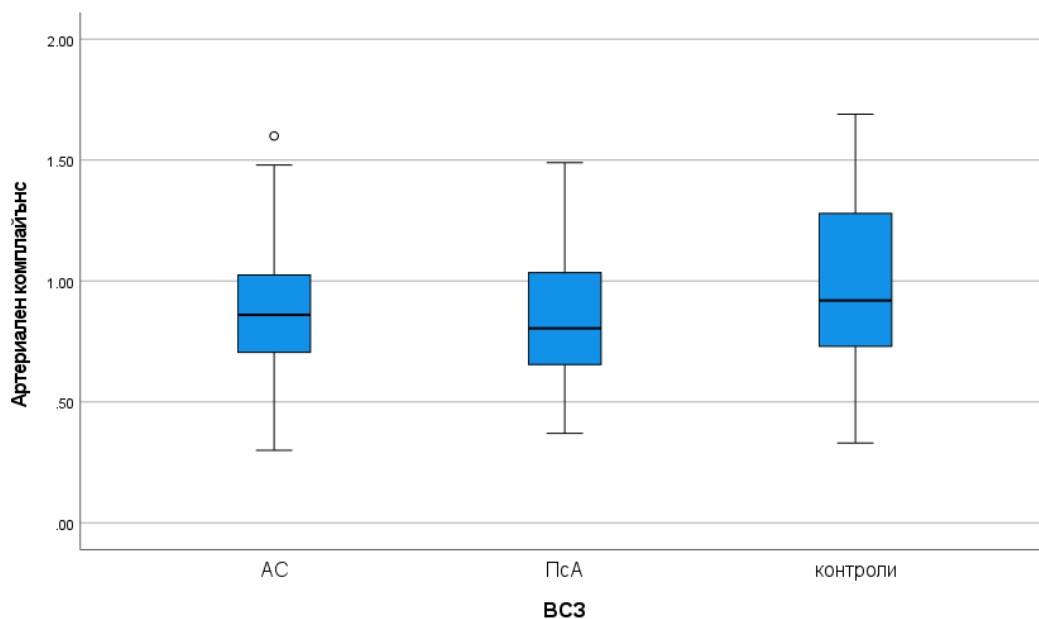
Диаграма 10. Сравнение на дебелината на интима-медия (СІМТ) между групите (АС, ПсА, контроли).



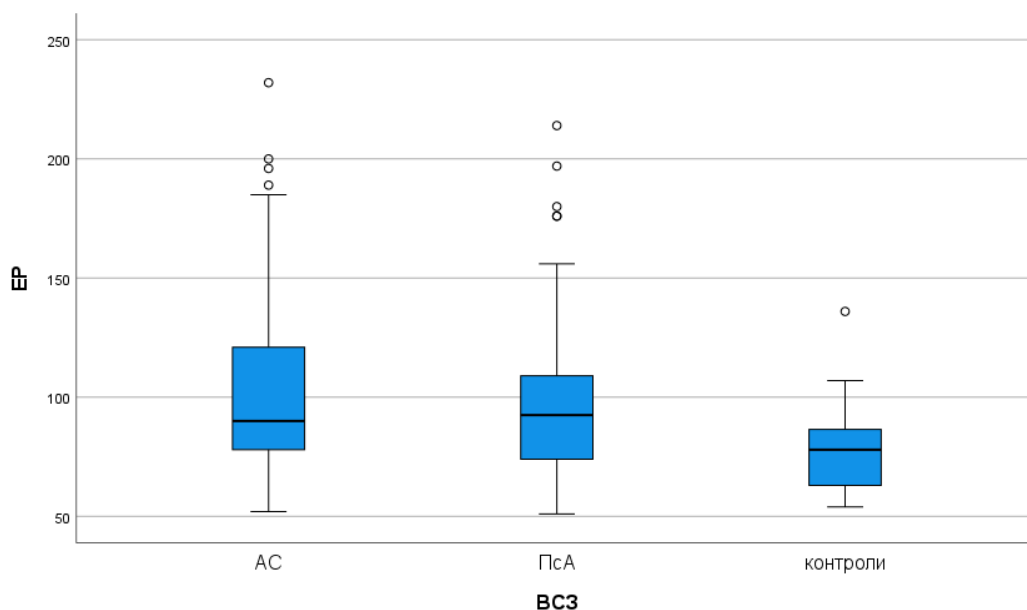
Диаграма 11. Разпределение на β -stiffness index в трите изследвани групи (AC, ПсА, контроли).



Диаграма 12. Сравнение на скоростта на пулсовата вълна (PWV) между групите (AC, ПсА, контроли).



Диаграма 13. Сравнение на артериалния комплайънс между групите (АС, ПсА, контроли).



Диаграма 14. Ер сред трите групи.

С последващите двойкови сравнения чрез **Mann-Whitney U test** се установи, че при сравнение между групите с АС и контроли, показателите CIMT, β -stiffness, PWV и EP са с по-високи стойности при пациентите с АС, като се наблюдава статистическа значимост за β -stiffness ($p < 0.001$), PWV ($p < 0.001$)

(Диаграма 11) и EP ($p = 0.001$), докато за CIMT се отчита гранична значимост ($p = 0.062$).

Разликата в ACo не достига статистическа значимост ($p = 0.181$). При сравнение между групите с ПсА и контроли, всички пет показателя показват статистически значими различия в полза на ПсА групата: CIMT ($p = 0.002$), β -stiffness ($p < 0.001$), PWV ($p = 0.001$), ACo ($p = 0.015$) и EP ($p = 0.002$). При сравнение между АС и ПсА групи чрез Mann-Whitney U test, не се установи статистическа значимост, въпреки тенденцията към по-високи стойности в ПсА групата. Сравнението на ехографските съдови показатели (CIMT, PWV, β -stiffness, AI, АС и EP) между трите групи е представено в Таблица 13.

Таблица 13. Сравнение на ехографските съдови показатели между групите

Съдов показател	АС vs Контроли (p)	ПсА vs Контроли (p)	АС vs ПсА (p)
CIMT	.062	.002	.152
β-stiffness	<.001	<.001	.105
PWV	<.001	.001	.399
ACo	.181	.015	.062
Ep	<.001	.002	.349

7.1.5 Сравнителен анализ на АС, ПсА и контроли по нивата на адхезионни молекули (ICAM и VCAM).

При проведеното сравнение на стойностите на молекулите на междуклетъчната адхезия (ICAM) и васкуларната адхезионна молекула тип 1 (VCAM-1) между трите изследвани групи – пациенти с анкилозираш спондилит (АС), пациенти с псориатичен артрит (ПсА) и здрави контроли – не се установиха статистически значими разлики. При анализа на ICAM средните рангове съответно бяха: 73.23 за групата с АС, 84.83 при ПсА и 79.48 при контролната група. Въпреки тенденцията към по-високи стойности при ПсА, стойността на Kruskal–Wallis теста не достигна статистическа значимост ($H = 1.902$, $p = 0.386$). Подобна ситуация се наблюдава и при VCAM-1 – средните рангове бяха 71.36

(АС), 89.89 (ПсА) и 77.97 (контроли), като отново не се достигна сигнификантност ($H = 4.665$, $p = 0.097$).

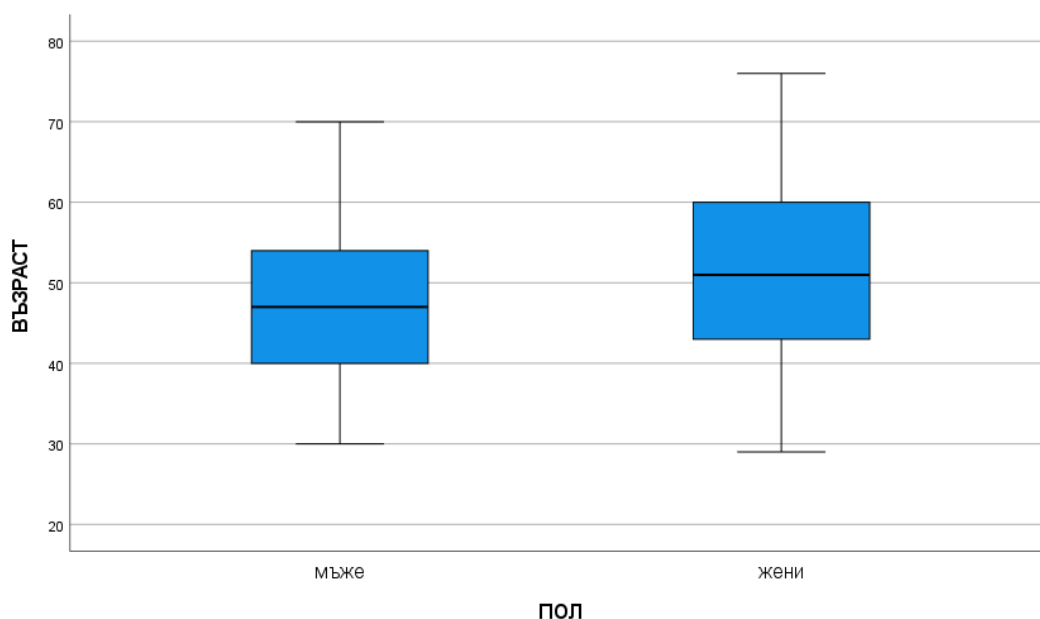
Резултатите предполагат, че нивата на циркулиращи адхезионни молекули ICAM и VCAM не се различават съществено между групите в рамките на настоящото изследване.

7.2 Сравнителен анализ по групи според възраст.

При сравнение на трите възрастови подгрупи — под 45 години, между 45 и 60 години, и над 60 години — статистически значими различия се установиха единствено при пулсовото налягане ($p = 0.030$), SCORE2, Framingham, като се отчита тенденция към по-високи стойности при по-възрастните участници. Това съответства на очакваната възрастово обусловена загуба на артериална еластичност. При други показатели, като еластичния модул (EP), се наблюдават гранични стойности на статистическа значимост ($p = 0.059$), което предполага възможна клинична релевантност, макар и без достигане на приетия праг за статистическа значимост.

7.3 Сравнителен анализ по пол.

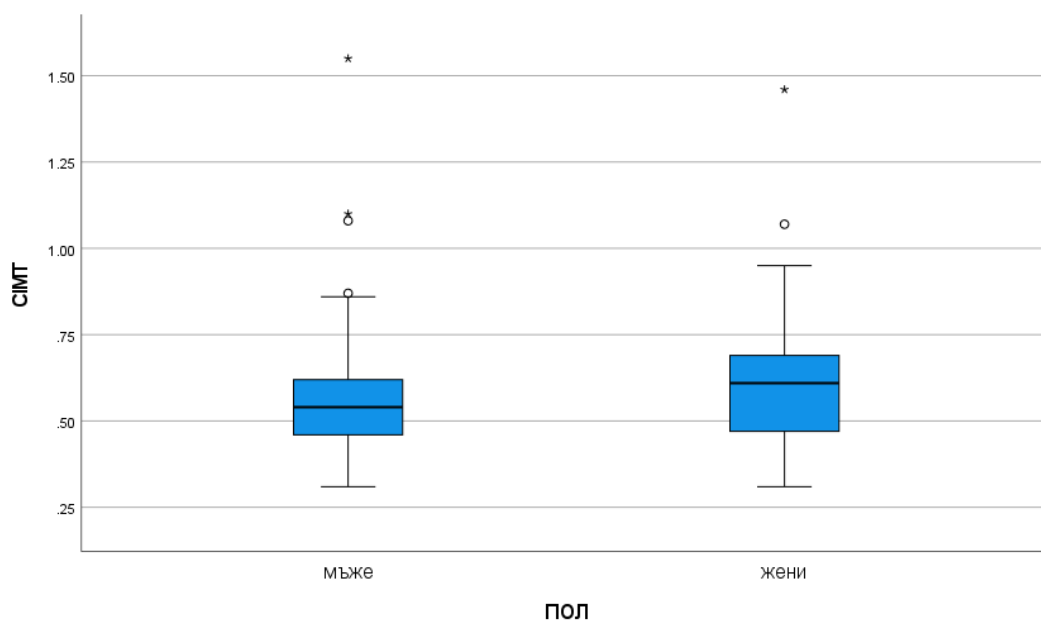
При анализа на стойностите на основните биохимични и ултразвукови показатели по пол бяха установени няколко статистически значими различия. По отношение на възрастта, жените в изследваната извадка бяха с по-висока средна възраст в сравнение с мъжете (Mean Rank = 86.96 при жените vs. 69.82 при мъжете; $p = 0.024$, Mann-Whitney U тест) (Диаграма 15).



Диаграма 15. Разпределение на възрастта по пол

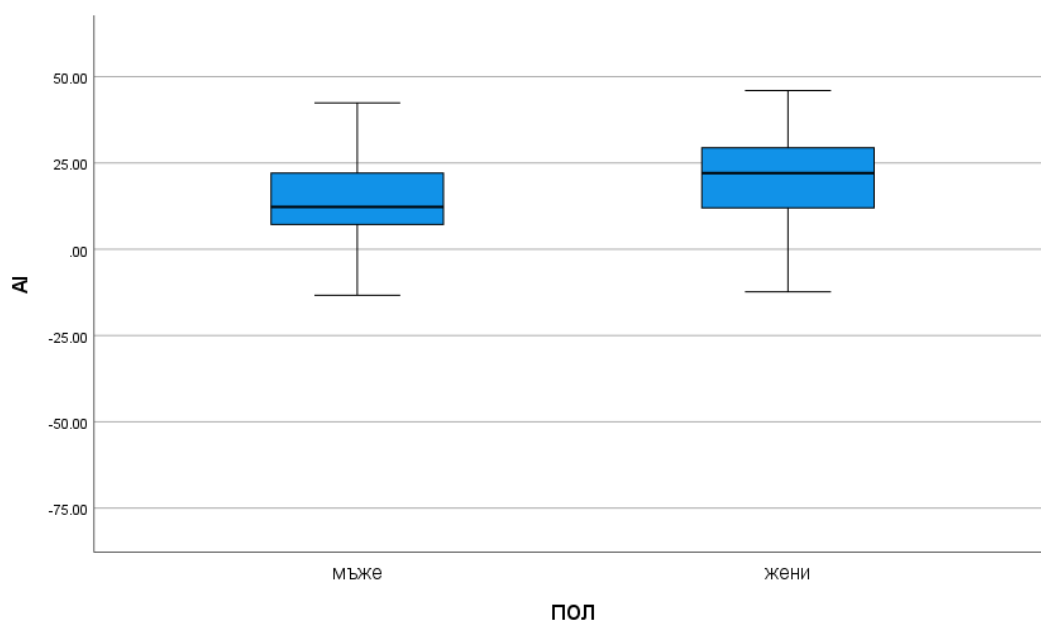
Това отчасти може да обясни наблюдаваните полови различия в някои съдови показатели.

Особено значима беше разликата при дебелината на интима-медия (СІМТ), при която жените показаха по-високи стойности в сравнение с мъжете (Mean Rank = 86.96 vs. 69.82; $p = 0.017$). Въпреки че типично мъжкият пол се асоциира с по-висок сърдечносъдов риск и СІМТ, настоящите резултати предполагат възможно влияние на възрастовия профил и други рискови фактори, които изискват допълнителна стратификация. Хистограмата за СІМТ визуализира тази тенденция с по-голяма честота на по-високи стойности сред жените (Диаграма 16).



Диаграма 16. Сравнение на CIMT по пол.

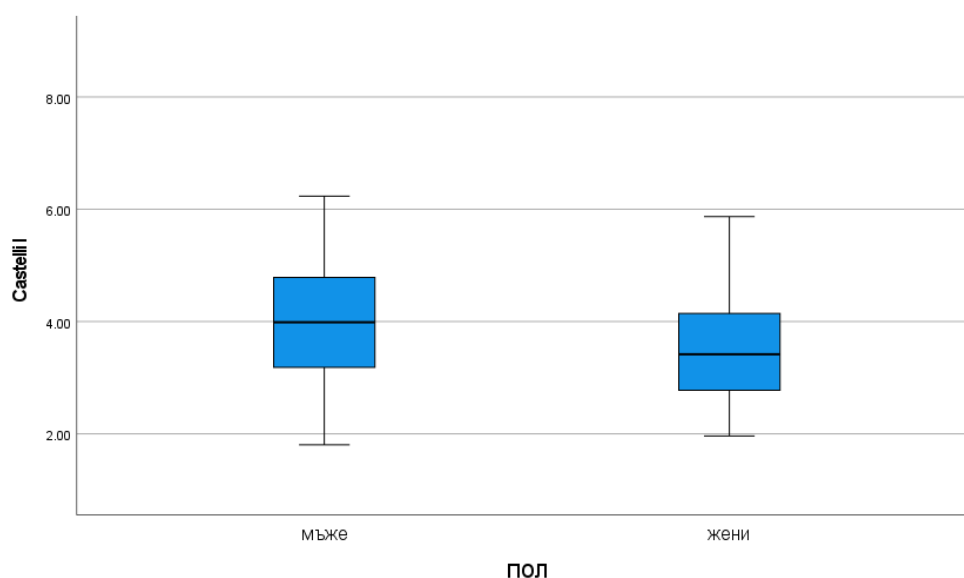
Съществена полова разлика се установи и при индекса на аугментация (AI) – жените демонстрираха по-високи стойности спрямо мъжете ($p < 0.001$) (Диаграма 17), което е в съответствие с литературните данни, при които по-високият AI се свързва с по-малка телесна височина и различия в артериалната комплайънс.



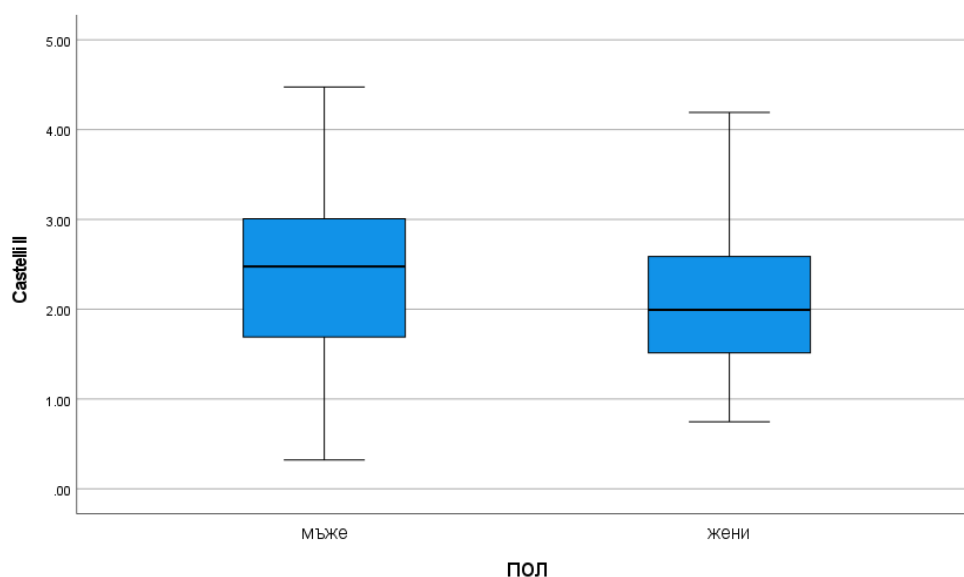
Диаграма 17. Сравнение на AI по пол.

При анализа на SCORE2 риска също се отчете статистически значима разлика по пол ($p = 0.033$), като мъжете имаха по-висок сърдечносъдов риск по тази скала. Това е очаквано, предвид че SCORE2 включва пол като рисков фактор.

Индексите на атерогенност Castelli I и Castelli II (Диаграма 18, Диаграма 19) също показаха съществена разлика – при мъжете стойностите бяха значимо по-високи в сравнение с жените ($p = 0.003$ и $p = 0.019$ съответно), което е в съответствие с установените полови различия в липидния профил и сърдечносъдовият риск.



Диаграма 18. Сравнение на липидни индекси Castelli I по пол



Диаграма 19. Сравнение на липидни индекси Castelli II по пол

За останалите параметри – възпалителни маркери (СУЕ, CRP), липиден профил (Общ холестерол, ТГ, LDL, HDL), както и съдови показатели като β -stiffness, PWV, АСо и ЕР – не се установиха статистически значими различия между половете ($p > 0.05$).

7.4 Сравнителен анализ по групи в зависимост от тютюнопушенето.

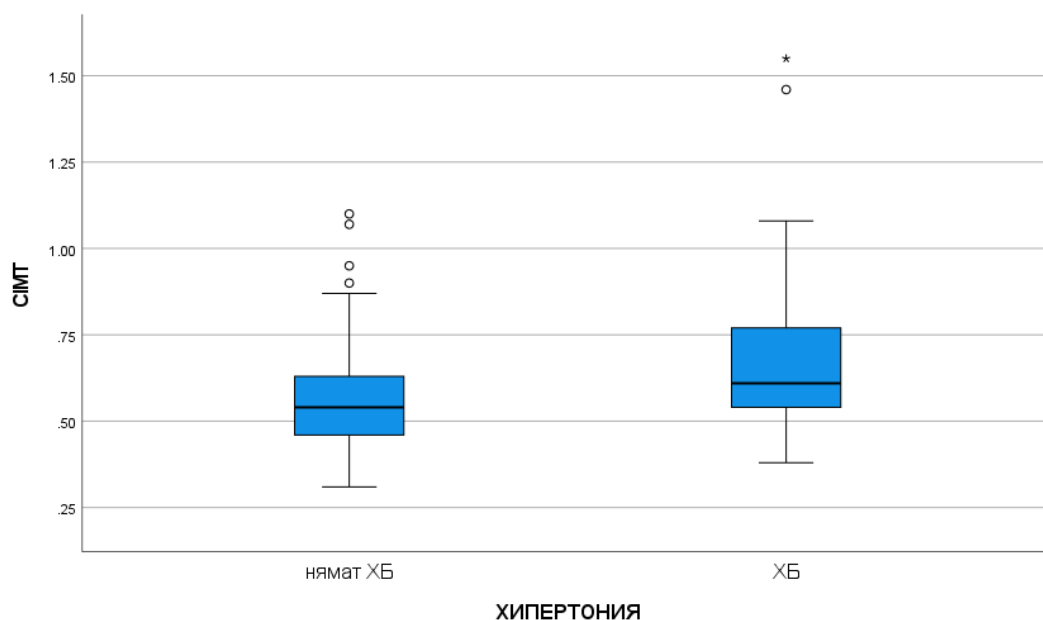
Не се установиха статистически значими разлики между групите по отношение на тютюнопушенето ($\chi^2 = 1.398$, $p = 0.497$). Процентът на пушачите беше приблизително еднакъв във всички групи – 55.4% при АС, 65% при ПсА и 64.5% при контролните лица.

При сравнителния анализ между пушачи и непушачи се установи статистически значима разлика единствено при скорове за сърдечносъдов риск Framingham ($p = 0.018$). Този резултат е напълно очакван и в съответствие с алгоритмите на двата модела, при които тютюнопушенето участва като пряко включена променлива с доказана тежест за прогнозата. Въпреки това, не се установи статистически значима разлика по отношение на липидния профил, съдовите ехографски индекси, нивата на възпаление и атерогенните индекси между пушачи и непушачи. Тази липса на различия може да се обясни с хетерогенността на извадката, както и с потенциалното влияние на други съпътстващи фактори, като терапия, продължителност на заболяването и наличие на хипертония.

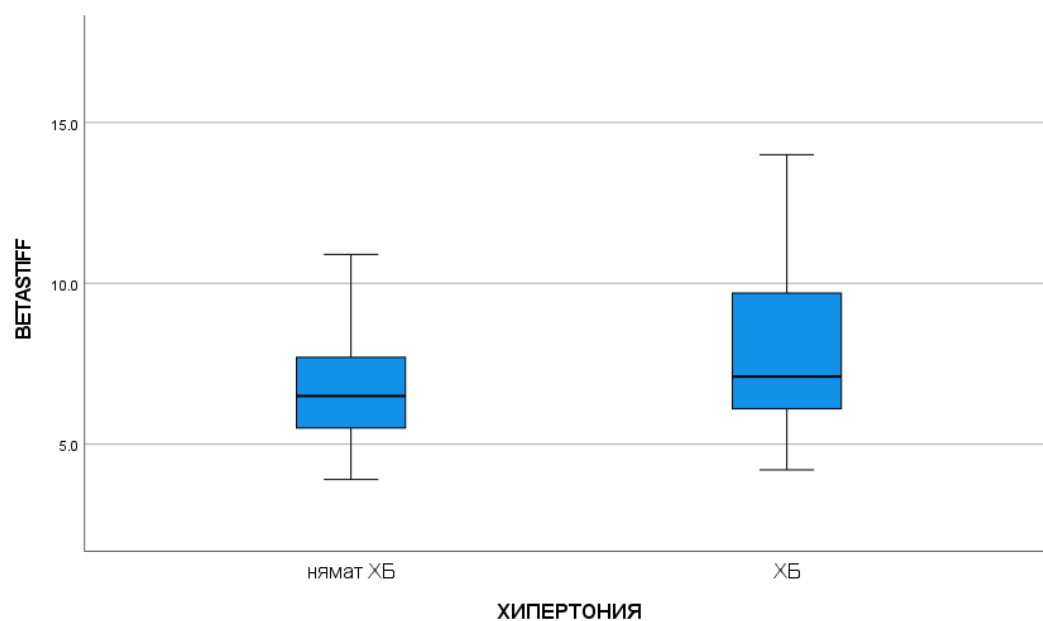
7.5 Сравнителен анализ по групи в зависимост от наличието на артериална хипертония.

При сравнителния анализ между участниците с и без артериална хипертония (ХБ-хипертонична болест) бяха установени статистически значими разлики в редица клинични, лабораторни и съдови показатели. Пациентите с хипертония показаха значимо по-високи стойности на СУЕ ($p < 0.001$) и CRP ($p = 0.029$), което може да отразява по-висока системна възпалителна активност. По отношение на ехографските индекси за съдова ригидност се установи значима

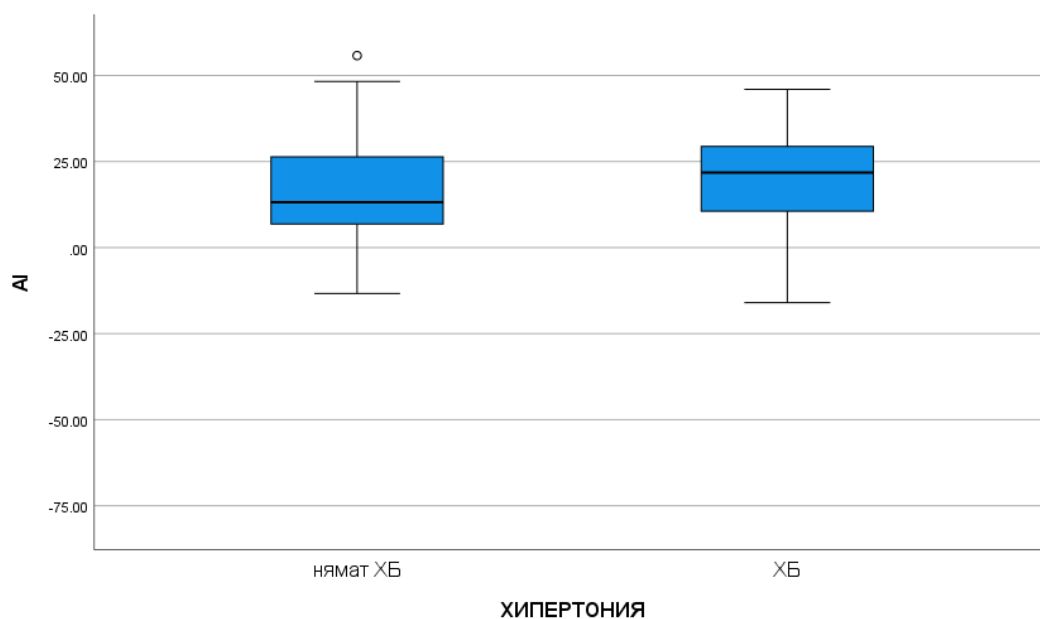
разлика в стойностите на CIMT ($p = 0.005$), β -stiffness ($p = 0.025$), AI ($p = 0.028$) и EP ($p = 0.045$) – всички по-високи при хипертензивните пациенти, което свидетелства за по-изразена артериална ригидност в тази подгрупа (Диаграма 20-23).



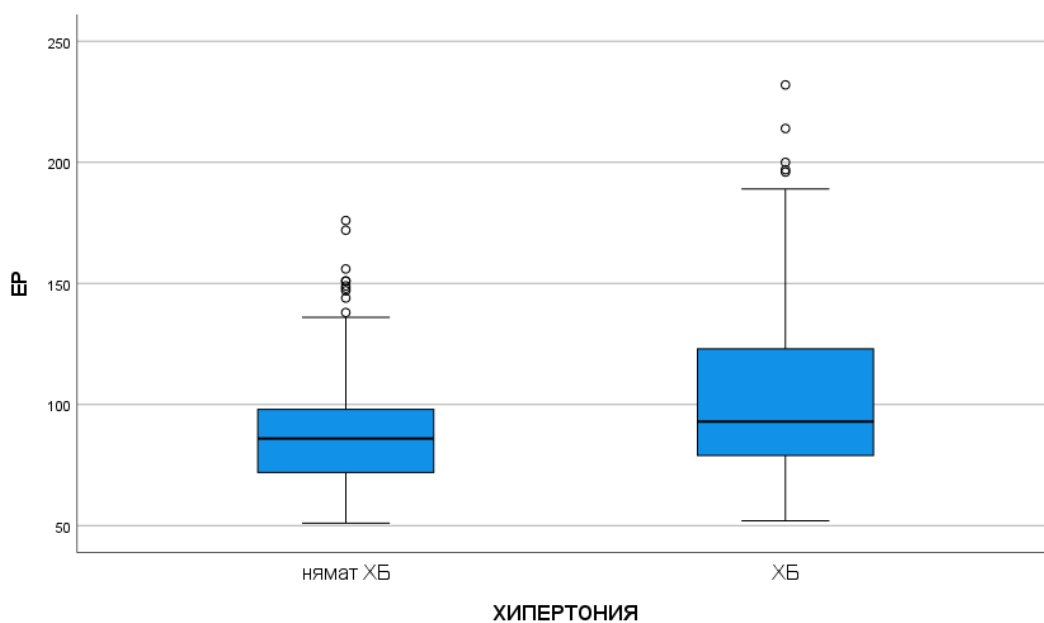
Диаграма 20. Сравнение на дебелината на интима-медия (CIMT) при участници с и без артериална хипертония



Диаграма 21. Сравнение на beta stiffness при участници с и без артериална хипертония



Диаграма 22. Сравнение на augmentation index (AI) при участници с и без артериална хипертония



Диаграма 23. Сравнение на E_r при участници с и без артериална хипертония

Значими разлики се установиха и по отношение на кардиоваскуларните рискови скорове – Framingham ($p = 0.002$) и SCORE2 ($p = 0.014$), което е в съответствие с включването на хипертонията като основен фактор в алгоритмите за изчисление на сърдечносъдовия риск. Освен това, пулсовото налягане също беше значимо по-високо при пациентите с хипертония ($p = 0.024$), като допълнителен индиректен маркер за съдова ригидност.

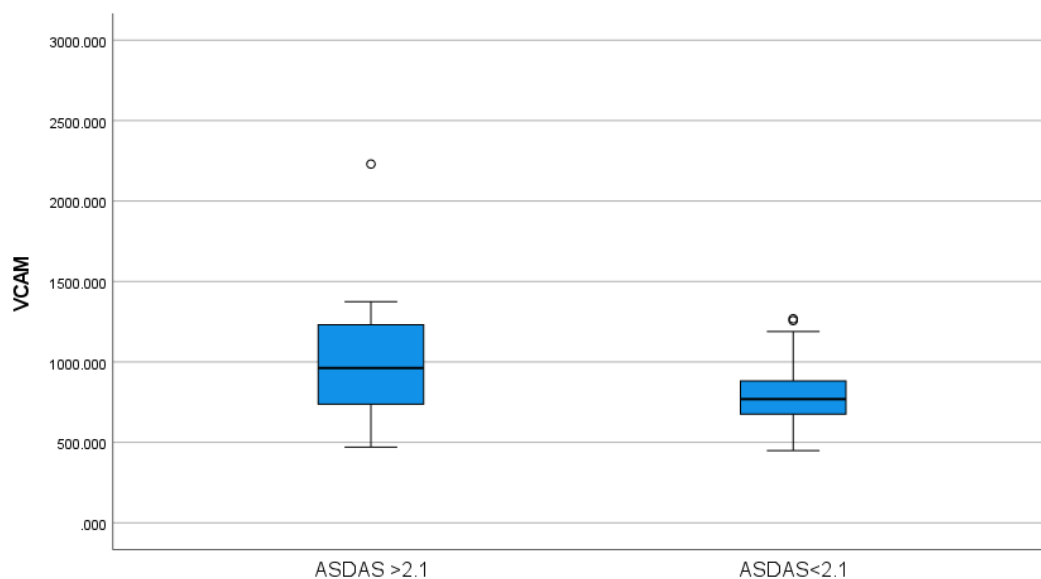
За останалите изследвани показатели – включително липиден профил, атерогенни индекси, VCAM, ICAM и антропометрични параметри – не се установиха статистически значими разлики между групите.

7.6 Сравнителен анализ по групи спрямо активност по групи спрямо болестната активност по BASDAI, ASDAS, DAS 28

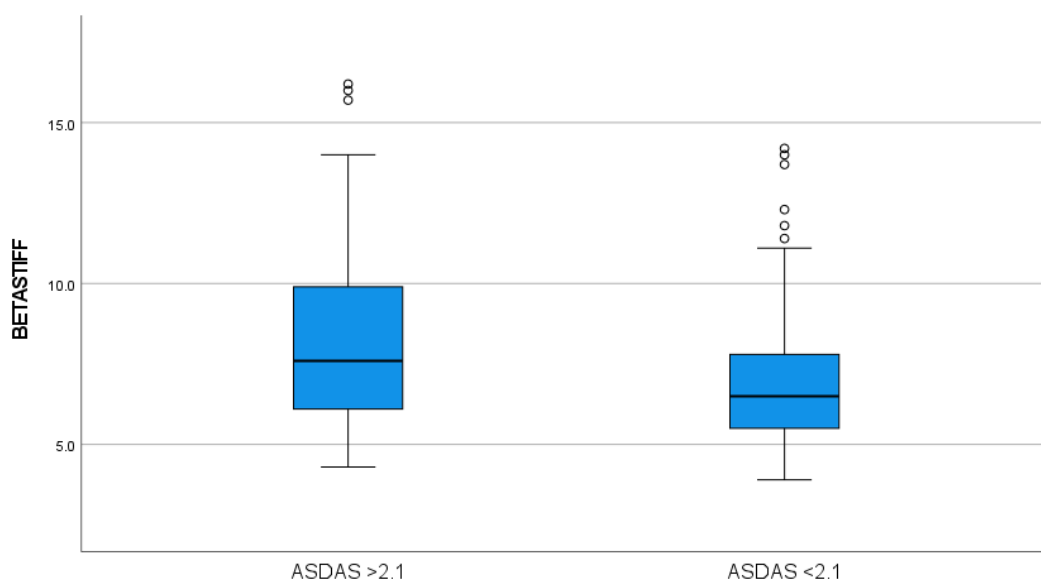
За целите на анализа участниците с възпалителни артропатии бяха стратифицирани в подгрупи според активността на заболяването, като се използваха валидирани индекси: DAS28 при пациенти с псориатичен артрит (ПсА) и ASDAS, BASDAI при пациенти с анкилозиращ спондилит (АС). Групирането се извърши съгласно приетите прагови стойности – $DAS28 \leq 3.2$ за контролирана активност и > 3.2 за умерена болестна активност, както и $ASDAS \leq 2.1$ за ниска активност и > 2.1 за висока болестна активност на заболяването, $BASDAI < 4, > 4$.

При пациентите с ПсА, разделени според DAS28, се установи статистически значима разлика в стойностите на средното артериално налягане ($p = 0.007$), като пациентите с по-изразена болестна активност бяха с по-напреднала възраст и по-високо средно артериално налягане. Всички останали изследвани показатели – включително възпалителни маркери, липиден профил, ехографски съдови индекси, атерогенни коефициенти, сърдечносъдови рискови скорове и адхезионни молекули (ICAM, VCAM) – не показаха значима асоциация с нивото на активност по DAS28.

При пациентите с АС, стратифицирани по нивото на болестна активност, се установиха значими разлики в стойностите на CRP ($p = 0.002$), СУЕ ($p = 0.040$), както и в β -stiffness ($p = 0.032$) и VCAM ($p = 0.002$) (Диаграма 24). Отчетените различия в CRP са очаквани, предвид включването на този показател в изчислението на ASDAS-CRP. Тези находки подчертават връзката между високата активност на заболяването, системното възпаление и ранните промени в съдовата ригидност и ендотелната дисфункция.



Диаграма 24. Стойности на VCAM при пациенти с анкилозиращ спондилит според болестна активност



Диаграма 25. Beta-stiffness при пациенти с анкилозиращ спондилит според болестна активност

За останалите показатели – включително липиден профил, CIMT, PWV, AIP, SCORE, Framingham, антропометрични и хемодинамични параметри – не се установи статистически значима разлика между пациентите с контролирана и активна форма по ASDAS.

Отделен анализ на активността, базиран на BASDAI, показва, че не съществуват статистически значими разлики между групите с контролирана и

активна болест спрямо нито един от изследваните клинични, лабораторни или съдови показатели. Това вероятно отразява субективния характер на индекса и неговата по-ниска чувствителност за обективни биомаркери или съдова патология.

7.7 Сравнителен анализ на групи според терапията.

Беше проведен сравнителен анализ между основни терапевтични подгрупи при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит – анти-TNF ($n = 58$), IL-17 инхибитори, JAK-инхибитори ($n = 13$) и бионаивни пациенти. При еднофакторния непараметричен анализ (Kruskal–Wallis H тест) не се установиха статистически значими различия за повечето лабораторни, възпалителни и съдови показатели. Изключение направиха продължителността на лечението ($p < 0.001$), която логично варира спрямо хронологията на одобрение и въвеждане на различните биологични средства, както и пулсовото налягане ($p = 0.048$), където беше отчетена статистически значима разлика между подгрупите. При показатели като CRP, VCAM, SCORE2 и диастолично налягане се наблюдаваха гранични стойности на значимост, без достигане на конвенционалния праг. Независимо от това, за изследователски цели бяха проведени pairwise анализи с Mann–Whitney U, с цел да се открият потенциални тенденции между конкретни терапевтични стратегии. Получените резултати следва да се интерпретират предпазливо и като хипотезогенериращи.

Допълнителният сравнителен анализ между пациенти на анти-TNF терапия и JAK-инхибитори (Таблица 14) показва по-високи стойности на CUE ($p = 0.050$) и пулсово налягане ($p = 0.015$) при пациентите, лекувани с анти-TNF, въпреки липсата на сигнификантни разлики в основните индекси за артериална ригидност (CIMT, β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP). Тези резултати биха могли да отразяват по-висока хронична възпалителна активност или по-напреднал стадий на съдово ремоделиране в групата на TNF-инхибиторите.

При пациентите, лекувани с JAK-инхибитори, беше установена значимо по-кратка продължителност на терапията ($p = 0.017$), което е в съответствие с по-късното им включване в терапевтичната практика. Макар да не достигат статистическа значимост, се отчетоха тенденции към по-ниски стойности на VCAM ($p = 0.187$), AI ($p = 0.354$) и PWV ($p = 0.106$) при пациентите на JAK-инхибитори. Това би могло да предполага благоприятен ефект върху ендотелната функция и артериалната еластичност – тенденции, които изискват потвърждение в по-големи кохорти и при проследяване във времето.

Таблица 14. Сравнение между пациенти на анти-TNF и JAK-инхибитори

Показател	р-стойност	Среден ранг (анти-TNF)	Среден ранг (JAK)	Коментар
PWV	0.015	38.73	23.81	По-високо при anti-TNF
СУЕ	0.050	38.28	25.85	По-високо при anti-TNF
Давност на терапия	0.017	38.75	23.73	По-дълга при anti-TNF
VCAM	0.144	37.12	31.00	Тенденция за по-високо при anti-TNF

Не бяха установени консистентни линейни зависимости между вида на терапията и останалите показатели при проведените корелационни анализи, което е очаквано, предвид че "терапия" е категориална променлива.

Важно е да се отбележи, че малкият брой пациенти на JAK-инхибитори ($n = 13$) ограничава статистическата мощ и повишава риска от грешка от втори тип. Въпреки това, отчетените разлики в пулсовото налягане и СУЕ, както и тенденциите в съдовите параметри, подкрепят хипотезата за потенциално различен възпалителен и съдов профил между терапевтичните подгрупи.

Допълнителен двугрупов сравнителен анализ бе извършен между бионаивни пациенти ($n = 20$) и такива, лекувани с анти-TNF терапия ($n = 58$) (Таблица 15), с цел да се уточни дали видът на прилаганата терапия оказва влияние върху лабораторните, съдовите и възпалителни показатели. При анализа с Mann–Whitney U тест бе установена статистически значима разлика в продължителността на заболяването ($p < 0.001$), както и в пулсовото налягане –

по-високо при пациентите на anti-TNF терапия ($p = 0.041$). Това отразява както по-напреднал стадий на болестта при биологично лекуваните пациенти, така и възможно натрупване на субклинични съдови промени въпреки провежданата терапия.

По отношение на VCAM, което е маркер за ендотелна дисфункция и съдова активация, се отчете статистически значимо по-висока стойност при бионаивните пациенти ($p = 0.046$), което може да отразява потенциално благоприятен ефект на TNF-блокадата върху ендотелната активация. Аналогично, стойностите на SCORE2 индекса бяха по-високи при бионаивните ($p = 0.020$), което може да е израз на кумулативно по-висок сърдечносъдов риск при тази група.

Таблица 15. Сравнение между пациенти на анти-TNF терапия и бионаивни пациенти

Показател	р-стойност	Среден ранг: анти-TNF	Среден ранг: бионаивни	Коментар
Пулсово налягане	0.041	42.48	30.85	Значимо по-високо при анти-TNF
Продължителност на болестта	<0.001	44.95	22.23	Значимо по-дълга при анти-TNF
VCAM	0.046	36.50	48.20	Значимо по-високо при бионаивни
SCORE2	0.020	32.40	39.58	Значимо по-висок сърдечносъдов риск при naïve

Въпреки установената статистическа значимост при някои от параметрите, трябва да се отчете, че не е приложена корекция за множествени сравнения, а размерът на бионаивната подгрупа остава относително малък. Това ограничава статистическата мощ на анализа и налага интерпретиране с повишено внимание,

като евентуална индикация за влияние на провежданата анти-TNF терапия върху съдовия и възпалителен профил.

Сравнението между бионаивни пациенти и такива, лекувани с JAK-инхибитори (Таблица 16), показва статистически значима разлика в продължителността на лечението ($p < 0.001$), което съответства на по-късното въвеждане на JAK-инхибиторите в клиничната практика. При други показатели не се установиха сигнификантни различия, но се наблюдаваха няколко гранични тенденции. По отношение на средното артериално налягане се отчете по-висока стойност при бионаивните пациенти ($p = 0.194$), което може да отразява по-изразена съдова ригидност. Индексът SCORE2 също беше по-висок в групата на JAK-инхибиторите ($p = 0.437$), но без да достига статистическа значимост.

Най-съществената находка в този анализ бе свързана с нивата на VCAM-1 – маркер на ендотелна дисфункция. Пациентите, лекувани с JAK-инхибитори, показаха значимо по-ниски стойности в сравнение с бионаивните ($p = 0.014$), което подкрепя потенциалния противовъзпалителен и съдовопротективен ефект на JAK-инхибиторите.

При сравнение между бионаивни пациенти и такива, лекувани с анти-IL-17 терапия, също се отчете статистически значима разлика в продължителността на лечението ($p < 0.001$) – очаквана находка с оглед терапевтичната последователност. Освен това, VCAM-1 показва тенденция към по-високи стойности при бионаивните пациенти ($p = 0.063$), което може да предполага ефект на IL-17 инхибицията върху ендотелната функция, макар и без достигане на статистическа значимост.

Сърдечносъдовите рискови скорове не показаха значими разлики между двете групи – SCORE беше по-висок при пациентите на анти-IL-17 терапия ($p = 0.403$), а средното артериално налягане – по-високо при бионаивните ($p = 0.400$), без статистическа значимост.

Макар в голяма част от случаите да не се установиха статистически значими различия между двете подгрупи, наблюдаваните тенденции в стойностите на VCAM-1 и показателите за артериално налягане и сърдечносъдов риск предполагат възможни ефекти на биологичната терапия върху съдовата функция и риска, които заслужават допълнително проучване.

Талица 16. Сравнение между пациенти на JAK-инхибитори и бионаивни пациенти

Показател	р-стойност	Среден ранг (JAK)	Среден ранг (Naïve)	Коментар
Продълж.на терапия	<0.001	11.92	20.30	По-кратка при JAK
VCAM	0.014	11.92	20.30	По-ниско при JAK
Средно артериално налягане	0.194	14.27	18.77	Тенденция за по-ниско при JAK
SCORE2	0.437	13.85	11.54	Не е значима

Сравнението между подгрупите, лекувани с анти-TNF (n = 58) и анти-IL-17 терапия (n = 32), показва няколко статистически значими различия. Чрез Mann–Whitney U тест се установиха по-високи стойности на CRP при пациентите на анти-TNF терапия в сравнение с тези на анти-IL-17 (p = 0.015), което може да отразява различен възпалителен профил или стадий на заболяването. Подобна разлика се отчете и при индекса ASDAS-CRP (p = 0.032), подкрепящ по-висока болестна активност при анти-TNF групата.

Значими разлики бяха отчетени и при триглицеридите (TG; p = 0.049), както и при AIP (плазмен атерогенен индекс; p = 0.028), като и в двата случая стойностите бяха по-високи при пациентите на анти-TNF терапия. Това насочва към потенциално по-неблагоприятен липиден профил в тази група. Въпреки тези находки, други атерогенни индекси и възпалителни маркери не показаха значима разлика – включително VCAM (p = 0.873), ICAM (p = 0.781), пулсово налягане (p = 0.273) и средно артериално налягане (p = 0.413).

Кардиоваскуларните рискови скорове също не демонстрираха значима вариация между двете групи – SCORE2 ($p = 0.200$) и Framingham ($p = 0.375$), което не предполага съществена разлика в общия сърдечносъдов риск при двете терапевтични стратегии.

Допълнителен сравнителен анализ между пациентите на анти-IL-17 терапия и JAK-инхибитори разкри статистически значима разлика само по отношение на продължителността на лечението ($p = 0.005$), като JAK-инхибиторите се използват за по-кратък период – факт, отразяващ по-късното им въвеждане в клиничната практика.

Не се установиха съществени разлики в показателите на възпалителната активност между двете групи. Въпреки леко по-високи стойности на CRP ($p = 0.239$) при пациентите на JAK-инхибитори, разликите не достигнаха статистическа значимост. Сходни резултати се наблюдаваха при СУЕ.

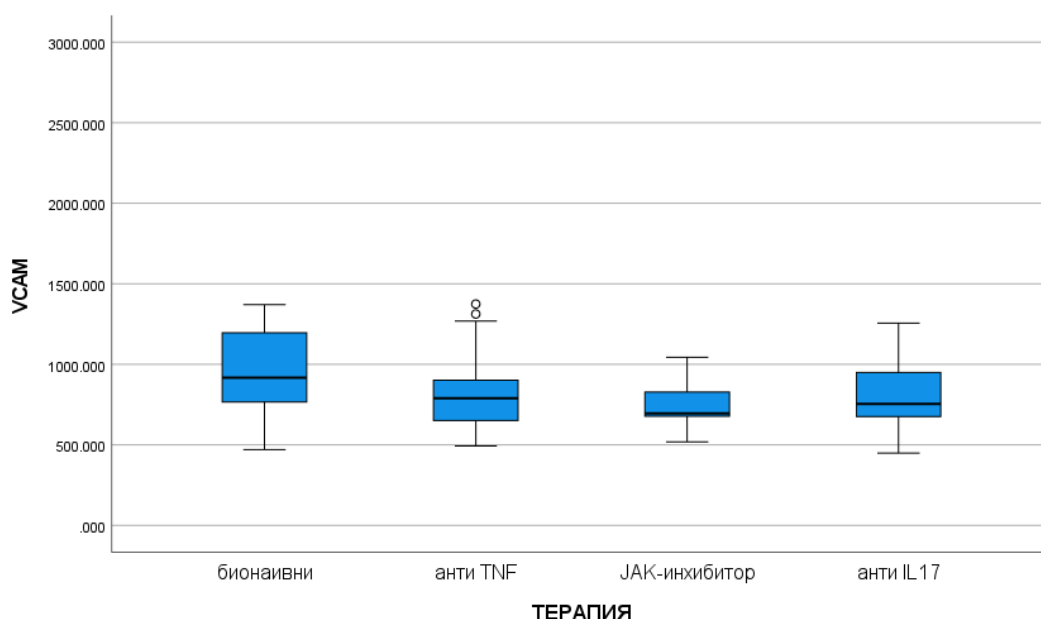
Липидният профил показва тенденции към по-високи стойности на триглицериди (ТГ; $p = 0.282$), AIP ($p = 0.127$) и non-HDL холестерол ($p = 0.401$) при пациентите на JAK-инхибитори, макар и без статистическа значимост. Това може да отразява потенциално по-неблагоприятен метаболитен ефект в тази група, което изисква допълнително изследване.

По отношение на ехографските съдови показатели (CIMT, β -stiffness, AI, PWV, ACo, EP), ендотелните молекули (ICAM, VCAM) и кардиоваскуларните рискови индекси не се установиха значими разлики между двете групи. Макар и с леко по-високи стойности на β -stiffness, AI и PWV в групата с анти-IL-17, всички p -стойности останаха над прага на статистическа значимост ($p > 0.3$).

Отчетените тенденции при някои липидни параметри при JAK-инхибиторите подчертават необходимостта от бъдещи проучвания с по-голям обем и дългосрочно проследяване на метаболитния профил при тази терапия.

Разпределението на нивата на VCAM-1 в зависимост от прилаганата терапия е представено на Диаграма 26. Видно е, че бионаивните пациенти имат

най-високи медианни стойности и по-широко разсейване на показателя, докато най-ниски стойности се наблюдават при пациентите, лекувани с JAK-инхибитори. Тези визуални разлики съответстват на отчетената статистически значима разлика между двете групи ($p = 0.014$) и подкрепят хипотезата за потенциален благоприятен ефект на JAK-инхибиторите върху ендотелната дисфункция.



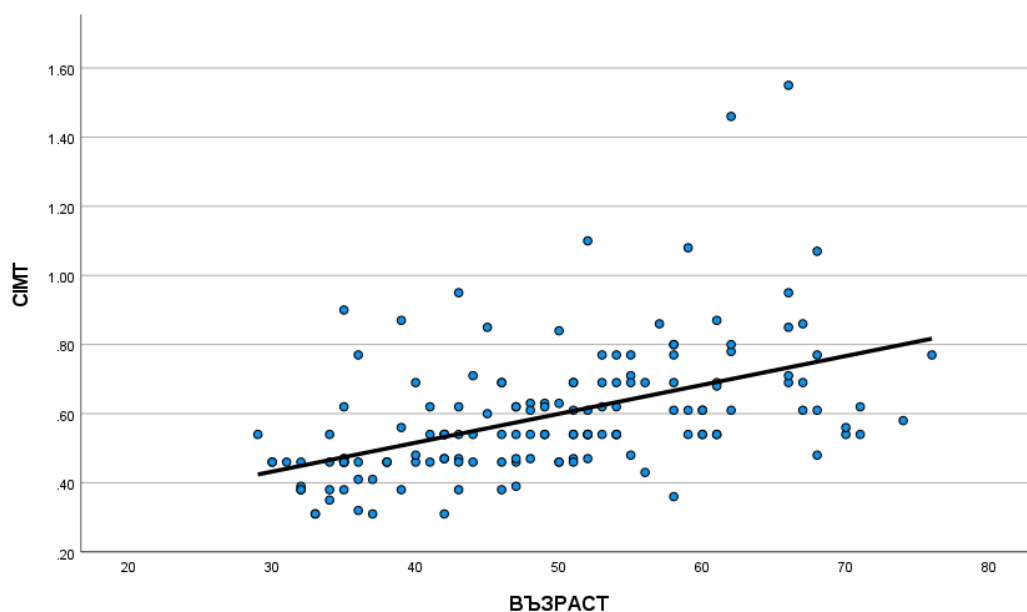
Диаграма 26. Разпределение на стойностите на VCAM-1 според терапевтичната подгрупа (бионаивни, анти-TNF, JAK-инхибитори, анти-IL-17)

8. Корелационен анализ между показателите

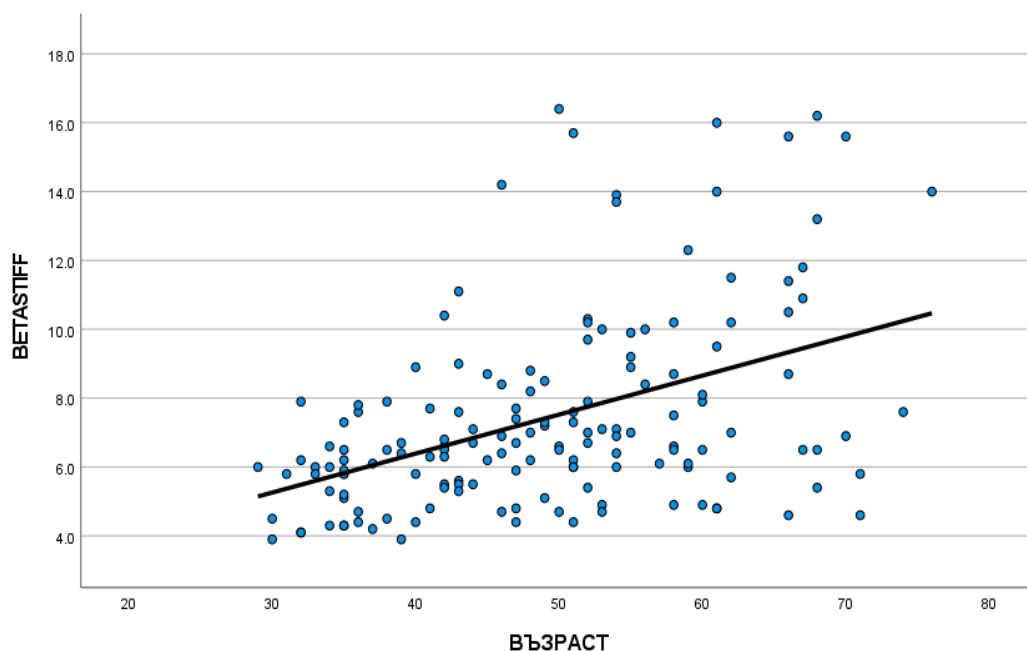
8.1 Корелационен анализ между ехографски показатели и други детерминанти на сърдечносъдовия риск

Корелационният анализ между демографските характеристики и ехографските показатели на артериална ригидност разкри няколко значими взаимовръзки. Възрастта демонстрира статистически значима положителна корелация с всички основни ултразвукови параметри – включително еластичен модул (EP) ($\rho = 0.458$, $p < 0.001$), дебелина на интима-медия (CIMT) ($\rho = 0.494$, $p < 0.001$) (Диаграма 27), β -stiffness ($\rho = 0.445$, $p < 0.001$) (Диаграма 28) и скорост на пулсовата вълна (PWV) ($\rho = 0.424$, $p < 0.001$) (Диаграма 29). Това

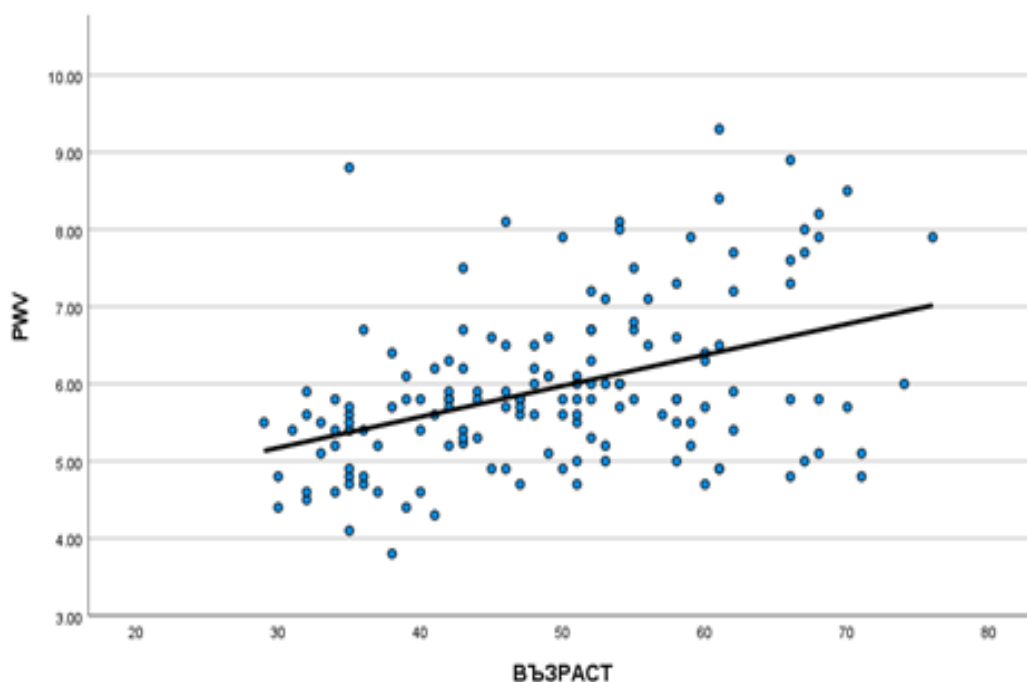
потвърждава очакванията за прогресивно повишаване на артериалната ригидност с напредване на възрастта.



Диаграма 27. Корелация между възрастта и дебелината на интима-медия (CIMT) ($\rho = 0.419$, $p < 0.001$).



Диаграма 28. Корелация между възрастта и β -stiffness ($\rho = 0.609$, $p < 0.001$).



Диаграма 29. Корелация между възрастта и PWV ($r = 0.529$, $p < 0.001$).

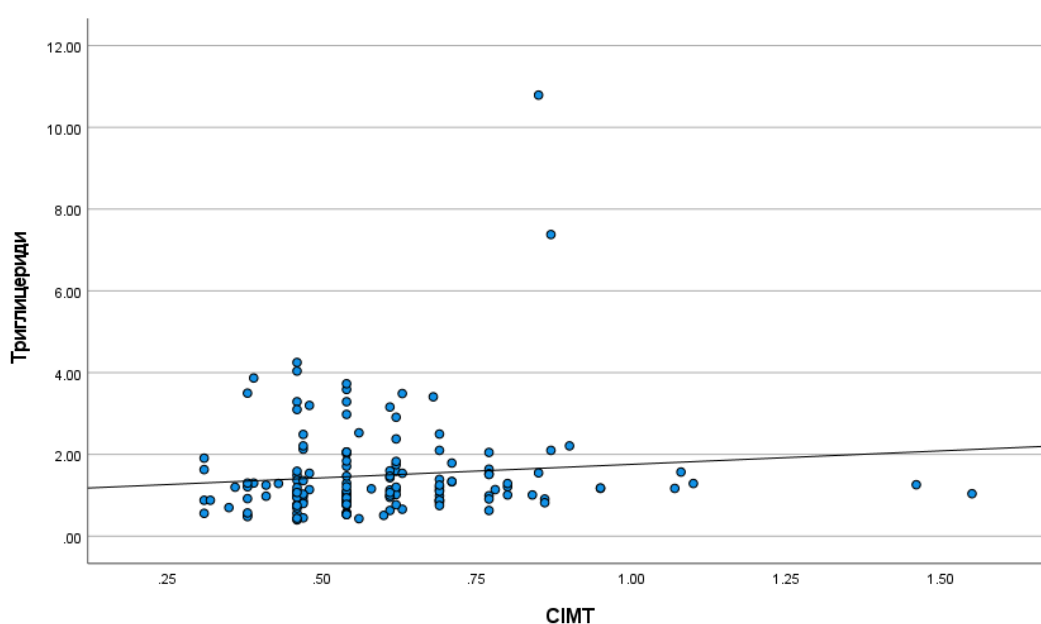
Артериалната хипертония също показва положителна корелация с EP ($\rho = 0.209$, $p = 0.009$), CIMT ($\rho = 0.234$, $p = 0.003$) и β -stiffness ($\rho = 0.227$, $p = 0.005$), което отразява добре познатата роля на хипертонията като фактор, ускоряващ структурните промени в артериалната стена. Полът не оказва съществено влияние върху съдовите параметри, с изключение на слаба корелация с ACo ($\rho = -0.160$, $p = 0.047$), както и с възрастта ($\rho = 0.190$, $p = 0.018$), което може да е отразено от възрастовите различия между половете в извадката. Тютюнопушенето не се свързва със значими изменения в измерените показатели, което вероятно се дължи на хомогенност сред участниците. В обобщение, възрастта и хипертонията се открояват като водещи демографски детерминанти за повишена артериална ригидност в изследваната популация.

8.2 Корелационен анализ между липидни фракции и ехографски съдови показатели.

При корелационния анализ между отделните липидни фракции и ултразвуковите съдови показатели бяха установени няколко слаби, но статистически значими зависимости. Най-съществена сред тях беше положителната корелация между общия холестерол и дебелината на интима-

медия (CIMT) ($\rho = 0.159$, $p = 0.048$, както и между триглицеридите (ТГ) и CIMT ($\rho = 0.172$, $p = 0.033$) (Диаграма 30). Това предполага, че повишените серумни липиди могат да бъдат свързани с удебеляване на съдовата стена – маркер за субклинична атеросклероза.

LDL-холестеролът показва слаба положителна зависимост с CIMT ($\rho = 0.076$, $p = 0.349$), но тя не достига статистическа значимост, докато HDL-холестеролът не демонстрира съществена връзка с този показател ($\rho = -0.046$, $p = 0.568$).



Диаграма 30. Визуализация на корелацията между CIMT и серумните нива на триглицериди

По отношение на функционалните параметри на артериална ригидност, най-отчетлива зависимост се наблюдаваше между триглицеридите и β -stiffness ($\rho = 0.150$, $p = 0.063$), както и между ТГ и еластичния модул (EP) ($\rho = 0.154$, $p = 0.056$), като и двете корелации граничат със статистическа значимост. LDL не корелира значимо с никой от индексите на ригидност, докато HDL демонстрира слаба, но статистически значима отрицателна корелация с аугментационния индекс (AI) ($\rho = -0.197$, $p = 0.014$), което е в съответствие с познатия му кардиопротективен ефект.

Триглицеридите се явяват липидният параметър с най-силна връзка със структурните и функционални съдови показатели, докато общият и LDL-холестерол показват по-слаби и частично значими зависимости. Данните подкрепят литературните наблюдения за ролята на хипертриглицеридемията като индикатор за съдова увреда, а CIMT се утвърждава като чувствителен маркер за липидно-медирана субклинична атеросклероза.

Сред липидните индекси, Castelli I не демонстрира значими зависимости с нито един от ултразвуковите съдови параметри (CIMT, β -stiffness, AI, PWV, ACo, EP). Аналогично, индексът на Castelli II не показва значими връзки със съдовите показатели – всички р-стойности останаха над прага на статистическа значимост.

За разлика от тях, атерогенният коефициент (Atherogenic Coefficient) демонстрира тенденция към положителна корелация с CIMT ($\rho = 0.140$, $p = 0.082$) и β -stiffness ($\rho = 0.156$, $p = 0.053$), но и двете не достигнаха статистическа значимост. Не се установиха значими зависимости и с останалите ултразвукови индекси – AI, PWV, ACo и EP.

В Таблица 17 са представени корелационните зависимости (по Спийрман) между липидните параметри и ехографските съдови показатели при всички участници в изследването.

Таблица 17. Корелации между липидни показатели и ехографски съдови индекси (Spearman r)

Липиден параметър	Съдов показател	Spearman ρ	р-стойност
Общ холестерол	CIMT	0.159	0.048
Триглицериди	CIMT	0.172	0.033
LDL-холестерол	CIMT	0.076	0.349
HDL-холестерол	CIMT	-0.046	0.568
Триглицериди (TG)	β -stiffness	0.150	0.063
Триглицериди (TG)	EP	0.154	0.056
HDL-холестерол	AI	-0.197	0.014
Castelli I	HDL	-0.235	0.003
Atherogenic Coefficient	CIMT	0.140	0.082
Atherogenic Coefficient	β -stiffness	0.156	0.053
Atherogenic Index of Plasma (AIP)	β -stiffness	0.150	0.063
Atherogenic Index of Plasma (AIP)	EP	0.143	0.078

Индексът на плазмения атерогенен потенциал (AIP) не показва статистически значими зависимости със съдовите ултразвукови параметри, макар да се наблюдаваха леки положителни тенденции с β -stiffness ($\rho = 0.150$, $p = 0.063$) и EP ($\rho = 0.143$, $p = 0.078$).

В обобщение, липидните индекси в настоящото изследване не показаха силни корелации със структурните и функционални параметри на артериалната стена. Най-близки до статистическа значимост бяха CIMT и β -stiffness спрямо Atherogenic Coefficient и AIP, което предполага, че макар атерогенните индекси да са утвърдени като рискови маркери за сърдечносъдови инциденти, тяхната директна рефлексия върху ехографските маркери на артериална ригидност може да бъде ограничена в популация с възпалителни артропатии.

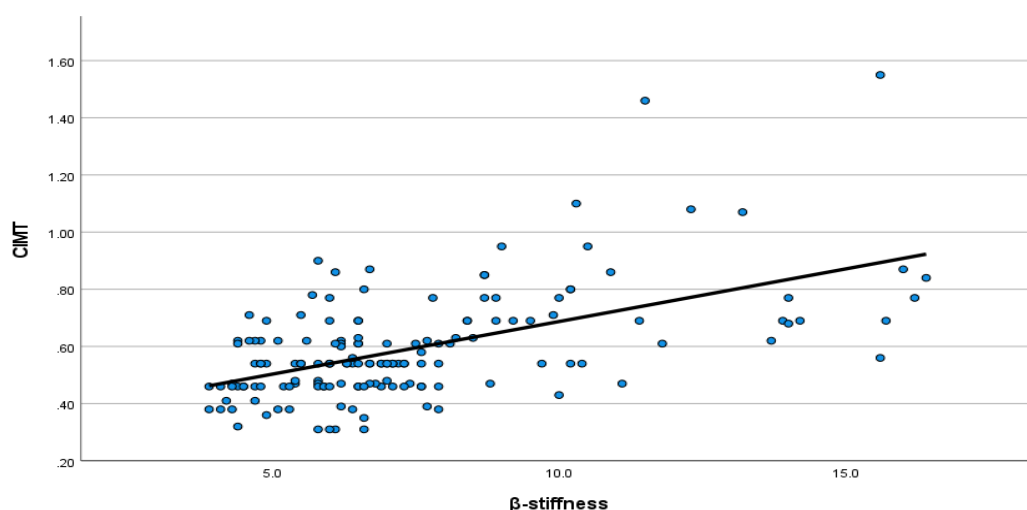
8.3 Корелация между ехографските показатели.

При анализа на връзките между дебелината на интима-медия (CIMT) и останалите ехографски съдови параметри се установиха статистически значими положителни корелации с всички основни функционални индекси за артериална ригидност (Таблица 12). Най-висока е корелацията между CIMT и пулсовата вълнова скорост (PWV) ($\rho = 0.528$, $p < 0.001$) (Диаграма 32), следвана от връзките с β -stiffness ($\rho = 0.500$, $p < 0.001$) (Диаграма 31) и с еластичния модул EP ($\rho = 0.520$, $p < 0.001$) (Диаграма 33). Тези резултати показват, че увеличената дебелина на артериалната стена е съпроводена от понижение във васкуларната еластичност, отразено във функционалните съдови показатели. Това подкрепя концепцията, че CIMT не само е морфологичен индикатор на ранна артериосклероза, но и се асоциира с измерими промени в съдовата функционалност.

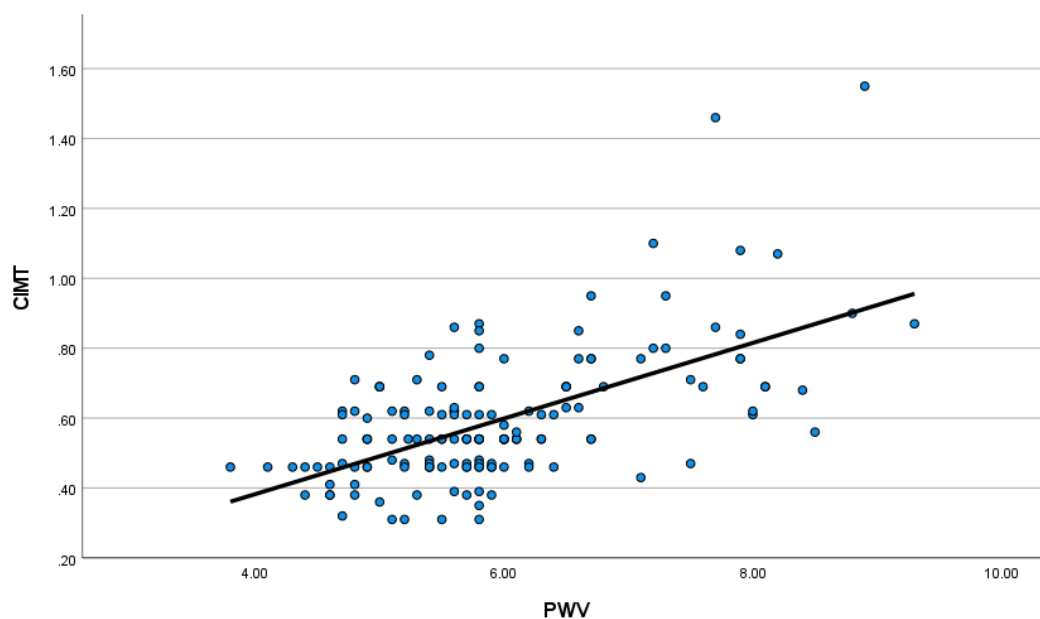
Таблица 18. Корелации между дебелината на интима-медия (CIMT) и функционалните ехографски показатели за артериална ригидност

Други показатели ангажиране	ехографски за съдово	Ехографски за артериална ригидност	Spearman rho	p-стойност
CIMT		PWV	0.528	< 0.001
CIMT		β -stiffness	0.500	< 0.001
CIMT		EP	0.520	< 0.001
CIMT		AI	0.208	0.010

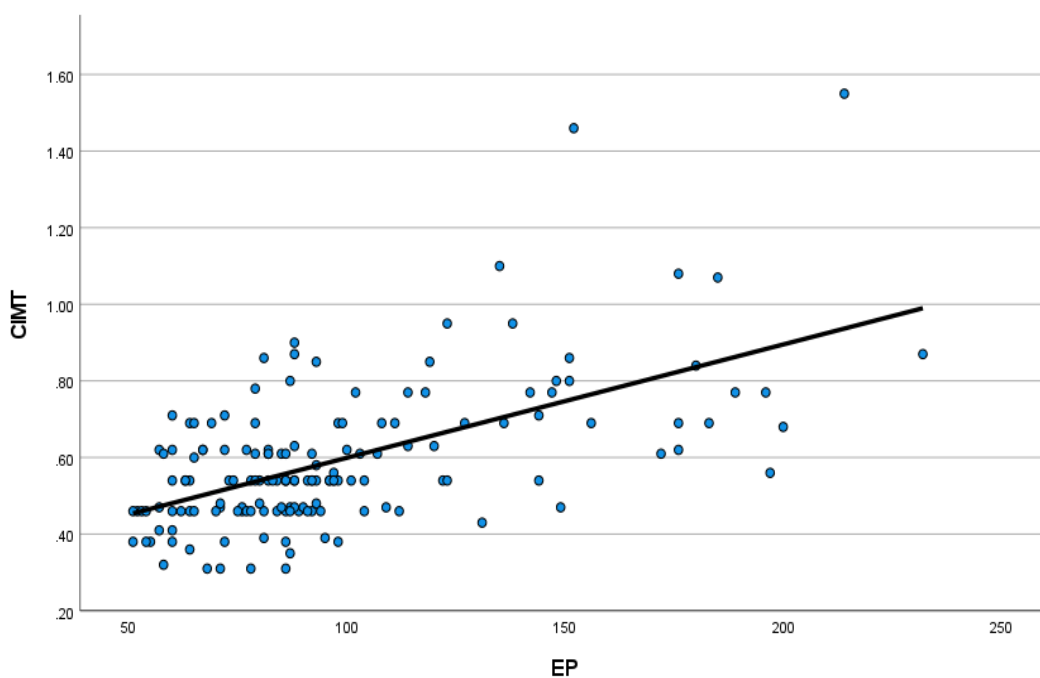
По-слаби, но статистически значима е връзката между CIMT и AI ($\rho = 0.208$, $p = 0.010$), което показва, че индексът на аугментация е пряко зависим от артериалната морфология при изследваната популация.



Диаграма 31. Корелация между CIMT и β -stiffness ($\rho = 0.500$, $p < 0.001$).



Диаграма 32. Корелация между CIMT и PWV ($\rho = 0.528$, $p < 0.001$).



Диаграма 33. Корелация между CIMT и еластичния модул (EP) ($\rho = 0.520$, $p < 0.001$).

8.4 Анализ на корелации между ехографски показатели и риск скорове.

При анализа на връзката между ехографските съдови показатели и утвърдените сърдечносъдови рискови скорове се установиха няколко статистически значими корелации (Таблица 19). Оценката на сърдечносъдовия риск чрез скалите Framingham и SCORE2 не показва статистически значими различия между пациентите с анкилозиращ спондилит (AC), псориатичен артрит

(ПсА) и контролната група (Kruskal–Wallis: Framingham $p=0.648$; SCORE2 $p=0.146$) (Диаграми 8–9).

По отношение на връзката със съдовите показатели, SCORE2 демонстрира слаба, но значима положителна корелация с CIMT ($\rho=0.239$, $p=0.003$), докато асоциации с β -stiffness, PWV, EP и ACo не се установиха ($p>0.05$). Framingham не корелира значимо нито с CIMT, нито със споменатите показатели на артериална ригидност ($p>0.05$). Тези данни подкрепят, че при настоящата кохорта SCORE2 улавя ограничено структурни промени (чрез CIMT), докато индексите на артериална ригидност не показват независима връзка с използваните рискови скали.

Таблица 19. Корелации между ехографски съдови показатели и сърдечносъдови рискови скорове (Framingham и SCORE2)

Показател	Rho (SCORE2)	p (SCORE2)	Rho (Framingham)	p (Framingham)
CIMT	0.239	0.003	0.060	0.463
β-stiffness	0.064	0.439	0.010	0.903
PWV	0.101	0.220	0.027	0.735
EP	0.115	0.164	0.049	0.549
ACo	-0.101	0.220	0.059	0.468

8.5 Корелация ехографски показатели и възпалителна активност.

Разгледаните корелационни зависимости между ехографските съдови показатели и индексите за активност на заболяването (ASDAS-CRP, BASDAI и DAS28) показаха ограничена взаимовръзка между тези променливи. При анализа не се установи статистически значима корелация между нито един от ултразвуковите съдови индекси и комбинирания индекс на активност ASDAS-CRP ($p > 0.05$), което предполага, че съдовите промени, оценени чрез CIMT, β -stiffness, PWV, артериална комплайънс (ACo) и еластичен модул (EP), не отразяват директно текущото възпалително натоварване според този обективен индекс.

При оценката на субективната активност при пациентите с анкилозиращ спондилит, измерена чрез BASDAI, се откри статистически значима, макар и слаба, отрицателна корелация с артериалната комплайънс ($\rho = -0.231$, $p = 0.029$). Тази находка предполага, че повишената субективна активност на заболяването може да бъде свързана с понижена съдова еластичност и повишена ригидност. Останалите съдови показатели не показаха значими зависимости с BASDAI, което ограничава възможността за генерализация на тази връзка.

По отношение на индекса DAS28, използван за оценка на активността при пациенти с псориатичен артрит, не се наблюдаваха статистически значими корелации с нито един от изследваните ултразвукови съдови показатели ($p > 0.05$). Това показва, че съдовата ригидност и дебелината на интима-медия не корелират съществено с клиничната активност на заболяването, оценена по този инструмент.

8.6 Корелация ехографски и показатели на възпаление.

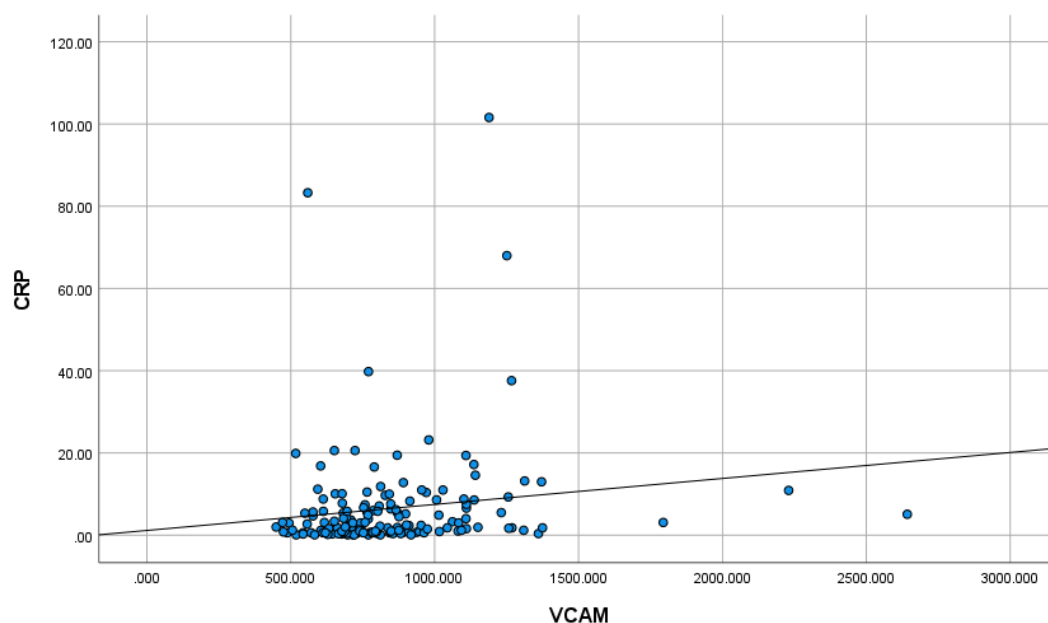
Анализът на взаимовръзките между ехографските съдови показатели и лабораторните маркери на възпаление (СУЕ и CRP) разкрива някои статистически значими, но предимно слаби корелации. Сред петте съдовите индекса, артериалната комплайънс (ACo) показва статистически значима отрицателна корелация със стойностите на СУЕ ($\rho = -0.185$, $p = 0.022$), което предполага, че при по-високи стойности на възпаление се наблюдава тенденция към понижена съдова еластичност.

Останалите съдови параметри – CIMT, β -stiffness, PWV и EP – не показаха значими зависимости с CRP или СУЕ ($p > 0.05$), което предполага, че макар да има известно влияние на възпалителния процес върху съдовата функция, ефектът вероятно не е пряк или е модулиран от други фактори, като хроничността на заболяването, терапията и индивидуалния съдов статус.

8.7 Корелационен анализ на адхезионните молекули ICAM и VCAM.

При извършения корелационен анализ, междуклетъчната адхезионна молекула тип 1 (ICAM-1) не демонстрира статистически значими връзки с повечето от изследваните клинични, лабораторни и ехографски показатели. Въпреки това, се отчете положителна корелация между ICAM-1 и VCAM-1 ($\rho = 0.291$, $p < 0.001$), което е очаквано предвид тяхната споделена роля в ендотелната дисфункция и адхезията на левкоцити. Освен тази връзка, ICAM не показва значими зависимости с показателите за липиден профил, атерогенност, индекси за артериална ригидност или възпалителна активност. Всички наблюдавани корелации с други параметри (вкл. CRP, CUE, CIMT, β -stiffness, AI, PWV, AIP, SCORE2 и Framingham) са слаби по сила и статистически незначими ($p > 0.05$).

От друга страна, съдовата клетъчна адхезионна молекула VCAM-1 демонстрира по-широк спектър на значими корелации с параметри, отразяващи както възпалителна активност, така и субклинична атеросклероза. Установена е положителна корелация между VCAM и CUE ($\rho = 0.163$, $p = 0.044$), както и с CRP ($\rho = 0.247$, $p = 0.002$) (Диаграма 33), което подсказва потенциална връзка между ендотелната дисфункция и системното възпаление.



Диаграма 33. Корелационна зависимост между нивата на VCAM-1 и CRP при изследваните участници

По отношение на ултразвуковите индекси, не се установиха статистически значими връзки с CIMT, β -stiffness, AI, PWV или EP, но е налице значима положителна корелация със SCORE2 ($\rho = 0.305$, $p = 0.001$).

Въпреки че не се установиха значими зависимости между VCAM и конкретни ехографски индекси за артериална ригидност (напр. β -stiffness, PWV, AI), съчетаните му корелации с възпалителни маркери и атерогенни индекси подчертават мултифакторната патофизиологична роля на VCAM-1, която може да отразява не толкова структурната, колкото функционалната ендотелна активация, свързана със системно възпаление и метаболитни нарушения при пациентите с възпалителни артропатии.

Не се установиха статистически значими корелации между липидните показатели и адхезионните молекули.

В Таблица 20 са представени корелациите на ICAM-1 и VCAM-1 с основни възпалителни, липидни, атерогенни и съдови показатели, изчислени чрез коефициента на Спирман (r) и съответните p -стойности.

Таблица 20. Корелации на ICAM-1 и VCAM-1 с клинични, лабораторни и съдови параметри

Показател	rho (Spearman, ICAM)	p (ICAM)	rho (Spearman, VCAM)	p (VCAM)
CYE	-0.032	0.697	0.163	0.044
CRP	0.093	0.254	0.247	0.002
Общ холестерол	-0.058	0.473	-0.126	0.118
LDL	-0.042	0.603	-0.065	0.425
HDL	-0.083	0.309	-0.156	0.054
TG	-0.042	0.603	-0.018	0.828
non-HDL холестерол	-0.028	0.729	-0.062	0.448
Atherogenic coef	0.072	0.378	0.039	0.635
AIP	-0.063	0.440	0.009	0.910
Castelli I	0.158	0.051	0.095	0.241
Castelli II	0.149	0.065	0.122	0.132
CIMT	0.085	0.295	0.065	0.424
β -stiffness	0.119	0.142	0.111	0.172
AI	0.056	0.489	0.086	0.291
PWV	0.076	0.349	0.058	0.479
ACo	-0.014	0.865	-0.108	0.182
EP	0.084	0.298	0.063	0.439
Framingham	0.089	0.277	-0.014	0.861

8.8 Корелационен анализ между липиден профил, атерогенни индекси и сърдечносъдови рискови скорове

Разгледаните корелационни зависимости между липидните и атерогенните индекси и сърдечносъдовите рискови скорове показаха очаквани статистически значими връзки, предвид участието на липидни компоненти в алгоритмите за изчисление. Framingham рискът корелира положително с общ холестерол ($p = 0.003$), триглицериди ($p = 0.001$), LDL ($p = 0.003$), атерогенен коефициент ($p < 0.001$) и AIP ($p = 0.002$), и обратно – отрицателно с HDL ($p = 0.002$). Сред комбинираните индекси, AIP демонстрира силни връзки с триглицериди ($p <$

0.001), LDL ($p = 0.031$), общ холестерол ($p = 0.040$) и отрицателна с HDL ($p < 0.001$), както и много силна положителна корелация с атерогенния коефициент ($p < 0.001$). Castelli I и II индексите също показаха значими взаимовръзки помежду си ($p < 0.001$), с атерогенния коефициент ($p = 0.001$ и $p < 0.001$ съответно) и с HDL ($p = 0.003$ и $p < 0.001$), което е в съответствие с тяхната формула и клинична стойност като отражение на липидния риск.

8.9 Корелационен анализ между възпалителните маркери (CRP и СУЕ) и атерогенните индекси.

При оценка на корелациите между възпалителните и липидните показатели (Таблица 15) се установи статистически значима отрицателна корелация между CRP и HDL-холестерола ($\rho = -0.271$; $p = 0.001$), както и между СУЕ и HDL ($\rho = -0.189$; $p = 0.019$), което съответства на добре познатия ефект на възпалението да понижава нивата на антиатерогенната HDL фракция. Освен това, при CRP се установи слаба отрицателна корелация и с общия холестерол ($\rho = -0.163$; $p = 0.044$), без да достигне значимост при LDL ($p = 0.171$) и триглицериди ($\rho = 0.123$). При СУЕ не се установиха статистически значими зависимости с Общ холестерол, ТГ или LDL (всички $p > 0.05$). Тези резултати подчертават, че хроничното възпаление засяга предимно HDL-холестерола, докато връзките с останалите липидни параметри са по-слаби и статистически неустойчиви.

Таблица 21. Корелации между възпалителни маркери (CRP и СУЕ) и липиден профил

Показатели	Общ холестерол (Spearman rho)	p-value	ТГ (Spearman rho)	p-value	LDL (Spearman rho)	p-value	HDL (Spearman rho)	p-value
CRP	-0.163	0.044	0.125	0.123	-0.111	0.171	-0.271	0.001
СУЕ	-0.144	0.075	0.060	0.461	-0.057	0.486	-0.189	0.019

8.10 Корелации между индексите за активност и липиден, съдов и кардиоваскуларен риск профил.

При анализа на взаимовръзките между индексите за активност и метаболитни и съдови параметри се установиха няколко статистически значими корелации. При анализа на корелациите се установи, че индексът ASDAS-CRP показва силни положителни връзки със CUE ($\rho=0.529$, $p<0.001$), CRP ($\rho=0.676$, $p<0.001$) и BASDAI ($\rho=0.773$, $p<0.001$). Освен това се откриват слаба отрицателна корелация с общия холестерол ($\rho=-0.240$, $p=0.023$) и слаба положителна корелация с пулсовото налягане ($\rho=0.246$, $p=0.020$), без значими връзки със съдовите ехографски индекси.

Индексът BASDAI не демонстрира статистически значими зависимости с нито един от изследваните липидни, ултразвукови или кардиоваскуларни показатели, което вероятно се дължи на по-субективната му природа.

От друга страна, при пациентите с псориатичен артрит индексът DAS28 показва положителна корелация с индекса на атерогенност AIP ($\rho = 0.246$; $p = 0.024$), което предполага възможна асоциация между по-високата активност на заболяването и проатерогенен липиден профил. Освен това, DAS28 бе в положителна зависимост с дебелината на интима-медия (CIMT) ($\rho = 0.267$; $p = 0.011$) и еластичния модул (EP) ($\rho = 0.265$; $p = 0.012$). Значима положителна връзка се отчете и между DAS28 и SCORE2 индекса за сърдечносъдов риск ($\rho = 0.319$; $p = 0.015$), което подчертава клиничната значимост на активното възпаление като модифицируем рисков фактор.

При анализа на корелациите между възпалителните маркери (CRP и CUE) и утвърдените кардиоваскуларни рискови скорове (Framingham и SCORE2) не се установиха статистически значими зависимости. SCORE2 индексът демонстрира само гранична положителна връзка със CUE ($\rho = 0.160$, $p = 0.053$), която не достига нивото на статистическа значимост, а корелацията с CRP беше слаба и несъществена ($\rho = 0.054$, $p = 0.516$). При Framingham скалата не се наблюдаваха

значими асоциации нито със СУЕ ($\rho = -0.024$, $p = 0.770$), нито с CRP ($\rho = 0.064$, $p = 0.430$), което е в съответствие с факта, че този модел не включва възпалителни показатели в своята изчислителна формула.

8.11 Корелации между болестна активност, съдови показатели и маркери на ендотелна дисфункция при пациенти с анкилозиращ спондилит.

Корелационният анализ в групата на пациентите с анкилозиращ спондилит разкри важни зависимости между болестната активност (оценена чрез ASDAS-CRP и BASDAI), структурните и функционални съдови показатели, както и с нивата на адхезионни молекули (VCAM и ICAM). Получените резултати илюстрират мултидисциплинарния характер на възпалителната съдова патология при тази популация.

Анализът на корелациите между давността на псориатичен артрит и различни клинични, биохимични и ехографски показатели разкри значими зависимости, които подчертават натрупващото се влияние на хроничното възпаление и метаболитни промени върху съдовото здраве.

Възрастта се установява като силно свързан фактор с редица показатели на съдова увреда и сърдечносъдов риск при пациентите с псориатичен артрит. Анализът показва статистически значими положителни корелации между възрастта и основните ехографски съдови параметри. Най-силна е връзката с дебелината на интима-медия (CIMT), с коефициент на Спийрман $\rho = 0.618$ и $p = 0.001$. Сходно, възрастта е в силна положителна корелация и с скоростта на пулсовата вълна (PWV) ($\rho = 0.630$; $p < 0.001$), което отразява напредваща артериална ригидност с увеличаване на възрастта.

Значими връзки се наблюдават и със сърдечносъдовите рискови скорове. SCORE2 показва най-висока корелация с възрастта ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$), следван от Framingham ($\rho = 0.681$; $p < 0.001$), което е напълно очаквано предвид вграденото участие на възрастта като прогностичен фактор в тези алгоритми. Допълнително, възрастта демонстрира положителна връзка и с еластичния

модул (EP) ($\rho = 0.520$; $p < 0.001$), както и с β -stiffness ($\rho = 0.492$; $p < 0.001$), което подчертава общата тенденция за влошена съдова еластичност и повишено съдово съпротивление при по-възрастни пациенти.

По отношение на възпалителните маркери и индексите на болестна активност, не се наблюдават статистически значими зависимости с възрастта. Това предполага, че възрастта играе по-съществена роля в определянето на съдовия и метаболитен статус, отколкото върху текущата възпалителна активност на заболяването.

Относно липидния профил, се установяват положителни тенденции между възрастта и LDL, non-HDL холестерола и атерогенните индекси, макар повечето от тях да не достигат прага на статистическа значимост. Тези данни подсилват концепцията, че с напредването на възрастта при пациентите с ПсА настъпват едновременно структурни съдови промени и метаболитни отклонения, допринасящи за повишен кардиоваскуларен риск.

Давността на заболяването показва статистически значими положителни корелации с основните ехографски съдови показатели. Най-силна връзка беше установена с дебелината на интима-медия (CIMT), с коефициент на Спийрман $\rho = 0.498$ и $p = 0.004$. Подобно, положителни корелации се наблюдаваха с β -stiffness ($\rho = 0.467$; $p = 0.007$), скоростта на пулсовата вълна (PWV) ($r = 0.485$; $p = 0.005$), както и с еластичния модул (EP) ($\rho = 0.453$; $p = 0.008$). Тези находки категорично подчертават, че с нарастване на продължителността на заболяването се наблюдава както структурна съдова промяна, така и функционално влошаване на артериалната еластичност. Повишените стойности на CIMT и PWV отразяват кумулативния ефект на възпалението и метаболитните нарушения върху артериалната стена, което е в съответствие с концепцията за ускорено съдово стареене при хронични възпалителни заболявания.

В допълнение, давността демонстрира значима положителна връзка с някои компоненти на липидния профил. Най-съществена е корелацията на давността

на заболяването с LDL-холестерола ($\rho = 0.402$; $p = 0.020$) и non-HDL холестерола ($\rho = 0.388$; $p = 0.024$), както и с атерогенния коефициент (общ холестерол/HDL) ($\rho = 0.406$; $p = 0.035$). Тези зависимости отразяват тенденция към влошаване на липидния метаболизъм при пациентите с по-дълъг ход на заболяването, което вероятно се дължи както на хроничното възпаление, така и на страничните ефекти на някои терапевтични режими. Също така се отчита слаба отрицателна корелация между давността и HDL-холестерола ($\rho = -0.180$; $p = 0.398$), което подкрепя наличието на ремоделиране на липопротеиновия профил в посока на повишен атерогенен риск.

Като основен структурен ехографски показател, CIMT (дебелина на интимамедия на каротидната артерия) демонстрира значими положителни корелации с всички основни индекси на артериална ригидност (Таблица 22): с β -stiffness ($\rho = 0.492$; $p < 0.001$), с PWV ($\rho = 0.553$; $p < 0.001$), и с EP ($\rho = 0.520$; $p < 0.001$).

Таблица 22. Корелации между CIMT и останалите показатели за артериална ригидност при пациенти с АС Spearman ρ

Показател	β -stiffness	PWV	EP	AI
CIMT	$\rho=0.492$ ($p<0.001$)	$\rho=0.553$ ($p<0.001$)	$\rho=0.520$ ($p<0.001$)	$\rho=0.073$ ($p=0.510$)

Допълнително, макар и без статистическа значимост, CIMT показва слаба положителна корелация с AI ($\rho = 0.073$; $p = 0.510$). Тези резултати подчертават, че удебеляването на интимата е свързано с влошена съдова еластичност и ригидност, което отразява ранни субклинични атеросклеротични процеси при пациентите с АС.

Анализът на сърдечносъдовите рискови фактори също разкри важни взаимовръзки със съдови показатели (Таблица 23), но без включване на липиден профил.

Framingham рискът показва значима положителна корелация с: CIMT ($\rho = 0.438$; $p < 0.001$), β -stiffness ($\rho = 0.314$; $p = 0.004$), и EP ($\rho = 0.364$; $p = 0.001$),

а с PWV също бе наблюдавана умерена зависимост ($\rho = 0.326$; $p = 0.003$). Корелациите с ACo ($\rho = -0.071$; $p = 0.526$) и AI ($\rho = -0.014$; $p = 0.901$) бяха слаби и статистически незначими.

SCORE2 индексът обаче показва значими положителни връзки със CIMT ($\rho = 0.488$; $p < 0.001$) и β -stiffness ($\rho = 0.289$; $p = 0.025$), както и положителна корелация с EP ($\rho = 0.215$; $p = 0.099$), макар последната да не бе статистически значима. Това потвърждава, че европейският SCORE2 модел има потенциал да отразява съдови промени, свързани със субклинична атеросклероза при пациенти с АС, дори и в липса на класическа дислипидемия.

Таблица 23. Корелации между Framingham risk score и SCORE2 и ехографски показатели

Рисков скор	CIMT	β -stiffness	PWV	EP	ACo	AI
Framingham	$\rho=0.438$	$\rho=0.314$	$\rho=0.326$	$\rho=0.364$	$\rho=-0.071$	$\rho=-0.014$
	($p<0.001$)	($p=0.004$)	($p=0.003$)	($p=0.001$)	($p=0.526$)	($p=0.901$)
SCORE2	$\rho=0.488$	$\rho=0.289$	$\rho=0.209$	$\rho=0.215$	$\rho=-0.184$	$\rho=0.177$
	($p<0.001$)	($p=0.025$)	($p=0.109$)	($p=0.099$)	($p=0.160$)	($p=0.177$)

8.12 Корелации между болестна активност, съдови показатели и маркери на ендотелна дисфункция при пациенти с псориатичен артрит.

При пациентите с псориатичен артрит беше извършен подробен корелационен анализ с цел да се установят взаимовръзки между давността на заболяването, активността, липидния профил, съдово-възпалителните маркери и ехографските показатели за артериална ригидност и структурна съдова промяна.

Давността на заболяването показва статистически значими положителни корелации с всички основни ехографски съдови показатели (Таблица 24) – дебелина на интимата и медията (CIMT; $\rho = 0.498$; $p = 0.004$), β -stiffness ($\rho = 0.467$; $p = 0.007$), скорост на пулсовата вълна (PWV; $\rho = 0.485$; $p = 0.005$) и еластичен модул (EP; $\rho = 0.453$; $p = 0.008$). Тези резултати свидетелстват за

натрупващо се структурно и функционално съдово увреждане при продължително протичане на заболяването, което вероятно е резултат от хроничен системен възпалителен процес.

Таблица 24. Давност на заболяването и ехографски показатели при пациенти с ПсА

Показатели	rho (Spearman)	p-стойност
Давност и дебелина на интима-медия (CIMT)	0.498	0.004
Давност и β -stiffness	0.467	0.007
Давност и PWV	0.485	0.005
Давност и еластичен модул (EP)	0.453	0.008

Нивото на възпалителна активност, измерено чрез ASDAS-CRP, също показва значима отрицателна връзка с артериалната комплайънс (ACo; $\rho = -0.275$; $p = 0.037$), а BASDAI – със сходна отрицателна корелация с ACo ($\rho = -0.298$; $p = 0.023$). Това предполага, че повишената болестна активност – както обективна, така и субективно възприета – е асоциирана със съдова ригидност и намалена еластичност.

От демографските фактори, възрастта показва силни положителни корелации със CIMT ($\rho = 0.618$; $p = 0.001$), PWV ($\rho = 0.630$; $p < 0.001$) и SCORE2 ($\rho = 0.765$; $p < 0.001$), което е в съответствие с напредването на възрастта като утвърден рисков фактор за съдова увреда.

От лабораторните показатели VCAM и атерогенния индекс на плазмата при пациенти с ПсА показват статистически значима положителна корелация между (AIP; $\rho = 0.456$, $p = 0.017$), както и с общия атерогенен коефициент ($\rho = 0.406$, $p = 0.035$), което предполага възможна връзка между ендотелната дисфункция и нарушената липидна хомеостаза. От друга страна, се наблюдава обратна зависимост с нивата на HDL ($\rho = -0.398$, $p = 0.039$).

Като цяло, резултатите от корелационния анализ показват сложни взаимодействия между хроничната възпалителна активност, липидните

нарушения, съдовата ригидност и демографските фактори при пациентите с ПсА. Данните свидетелстват за необходимостта от ранен контрол на възпалението и метаболитните аномалии с цел превенция на сърдечносъдови усложнения.

Обобщените резултати от проведеното изследване демонстрират съществени различия между изследваните групи по отношение на възпалителна активност, липиден профил, ехографски индекси за артериална ригидност и оценка на сърдечносъдовия риск.

Наблюдаваните корелации между биохимични маркери и съдови показатели подчертават мултифакторния характер на ранните атеросклеротични промени при пациентите със спондилоартропатии. Данните потвърждават значението на интегрирания подход при оценка на субклиничната съдова увреда, включващ клинични, лабораторни и образни параметри.

9. Регресионен анализ.

9.1 Регресионен анализ на ехографски показатели: CIMT, beta stiffness, PWV.

С цел да се установят независимите предиктори за увеличена дебелина на интима-медия (CIMT), бе проведен множествен линеен регресионен анализ с включване на класическите сърдечносъдови рискови фактори като обяснителни променливи. В крайния модел участваха: възраст, пол, индекс на телесна маса (BMI), тютюнопушене, наличие на артериална хипертония, както и стойностите на триглицериди (TG) и LDL-холестерол. Изходната зависима променлива беше CIMT.

Моделът показва статистически значима предсказваща стойност ($F=3.497$, $p=0.001$), като обяснява 16.2% от вариацията в CIMT ($R^2=0.162$). Сред всички включени предиктори, статистически значима положителна асоциация с CIMT се наблюдава при наличие на артериална хипертония ($\beta=0.208$; $p=0.008$) и при повишен BMI ($\beta=0.212$; $p=0.013$). Полът също демонстрира гранична статистическа значимост ($\beta=0.144$; $p=0.067$), като женският пол се асоциира с по-

високи стойности на CIMT. Останалите включени променливи (възраст, тютюнопушене, ТГ и LDL) не показаха независима статистически значима връзка със CIMT в този модел (Таблица 25).

Проверката за мултиколинеарност не установи сериозни нарушения – всички VIF стойности бяха под 1.3. Остатъчната диагностика показва нормално разпределение на грешките и липса на автокорелация (Durbin-Watson = 1.681), което потвърждава адекватността на модела. Резултатите подчертават водещата роля на артериалната хипертония и наднорменото тегло като независими фактори, допринасящи за ранните субклинични промени в съдовата стена.

Таблица 25. Множествена линейна регресия за предиктори на дебелината на интима-медия (CIMT)

Предиктор	B (нестанд.)	Std. Error	β (станд.)	t	p- стойност	95% CI (Долна граница)	95% CI (Горна граница)
(Constant)	0.315	0.118	–	2.680	0.008	0.083	0.548
ПОЛ	0.050	0.030	0.132	1.658	0.099	–0.010	0.110
ВЪЗРАСТ	–0.001	0.001	–0.040	–0.495	0.621	–0.003	0.002
ХИПЕРТОНИЯ	0.081	0.032	0.204	2.567	0.011	0.019	0.143
LDL	0.018	0.015	0.096	1.222	0.224	–0.011	0.048
BMI	0.006	0.003	0.174	2.196	0.030	0.001	0.012
ПУШАЧ	–0.027	0.031	–0.071	–0.897	0.371	–0.088	0.033
CRP	–0.001	0.001	–0.041	–0.523	0.602	–0.003	0.002

След установяването на факторите, свързани с дебелината на интима-медия, следващата стъпка в анализа беше насочена към идентифициране на детерминантите на артериалната ригидност, измерена чрез индекса β -stiffness. За тази цел беше проведен множествен линеен регресионен модел с включване на същите класически сърдечносъдови рискови фактори: пол, възраст, артериална хипертония, триглицериди (ТГ), LDL-холестерол, индекс на телесна маса (BMI) и тютюнопушене.

Получената регресионна функция е статистически значима ($F = 3.743$, $p = 0.001$), като обяснява 15.2% от вариацията на β -stiffness ($R^2 = 0.152$) (Таблица 26). Най-съществено влияние върху повишената артериална ригидност оказаха BMI ($\beta = 0.211$; $p = 0.011$), наличието на артериална хипертония ($\beta = 0.172$; $p = 0.029$) и възрастта ($\beta = -0.174$; $p = 0.033$). В многофакторния модел възрастта показва отрицателен β -коефициент. Вероятно това отразява колинеарност с хипертония и BMI, които също се повишават с възрастта, поради което директният ефект на възрастта върху β -stiffness се „маскира“. При еднофакторния анализ обаче връзката е в очакваната посока. Полът и липидните показатели не достигнаха статистическа значимост, макар LDL да показва тенденция към асоциация ($p = 0.083$).

Стойностите на VIF за всички включени предиктори бяха под 1.2, което изключва значима мултиколинейност. Анализът на остатъците показва добър модел на разпределение, без наличие на екстремни стойности или сериозни отклонения.

Таблица 26. Множествена линейна регресия за предиктори на β -stiffness

Предиктор	B (нестанд.)	Std. Error	β (станд.)	t	p- стойност	95% CI (Долна граница)	95% CI (Горна граница)	VIF
(Constant)	3.940	1.739	–	2.265	0.025	0.502	7.378	–
ПОЛ	0.751	0.445	0.132	1.686	0.094	–0.129	1.630	1.051
ВЪЗРАСТ	–0.044	0.021	–0.174	–2.155	0.033	–0.085	–0.004	1.125
ХИПЕРТОНИЯ	1.026	0.465	0.172	2.208	0.029	0.108	1.944	1.045
ТГ	–0.035	0.191	–0.015	–0.184	0.854	–0.414	0.343	1.162
LDL	0.388	0.223	0.136	1.745	0.083	–0.052	0.828	1.045
BMI	0.113	0.044	0.211	2.580	0.011	0.026	0.200	1.147
ПУШАЧ	–0.169	0.452	–0.029	–0.375	0.708	–1.063	0.724	1.055

Изследването на предикторите за скоростта на пулсовата вълна (PWV) показва статистически значим регресионен модел ($F = 2.716$, $p = 0.011$) (Таблица 27), с обяснена вариация от 11.5% ($R^2 = 0.115$). Единствено индексът на телесна

маса (BMI) демонстрира независима статистически значима асоциация с PWV ($\beta = 0.265$; $p = 0.002$), което подчертава ролята на наднорменото тегло при формирането на артериална ригидност. Останалите фактори, включително възраст, пол, липиден профил, хипертония и тютюнопушене, не показваха значима връзка в рамките на модела.

Наблюдаваната липса на мултиколинеарност ($VIF < 1.2$) и нормалното разпределение на остатъците потвърждават адекватността на анализа. Данните поставят акцент върху BMI като ключов, но не единствен възможен предиктор за ранни съдови промени.

Таблица 27. Множествена линейна регресия за предиктори на скоростта на пулсовата вълна (PWV)

Предиктор	B (нестанд.)	Std. Error	β (станд.)	t	p- стойност	95% (Долна граница)	CI (Горна граница)
(Constant)	4.255	0.661	–	6.434	<0.001	2.948	5.562
ПОЛ	0.279	0.169	0.132	1.650	0.101	–0.055	0.614
ВЪЗРАСТ	–0.008	0.008	–0.090	–1.085	0.280	–0.024	0.007
ХИПЕРТОНИЯ	0.194	0.177	0.088	1.101	0.273	–0.155	0.544
ТГ	–0.010	0.073	–0.011	–0.131	0.896	–0.153	0.134
LDL	0.068	0.085	0.064	0.800	0.425	–0.100	0.235
BMI	0.053	0.017	0.265	3.181	0.002	0.020	0.086
ПУШАЧ	–0.068	0.172	–0.032	–0.394	0.694	–0.407	0.272

Разгледан бе множествен регресионен модел с AI (Таблица 28) като зависима променлива, в който бяха включени пол, възраст, артериална хипертония, тютюнопушене, триглицериди (ТГ), LDL-холестерол и индекс на телесна маса (BMI). Моделът показва статистическа значимост ($F = 3.070$, $p = 0.005$), което предполага наличие на връзка между част от предикторите и артериалното вълново отражение.

От всички включени променливи, единствено полът показва независима асоциация с AI ($\beta = 0.256$, $p = 0.002$), като женският пол се свързваше с по-високи стойности на индекса. LDL-холестеролът имаше гранична статистическа

значимост ($\beta = 0.167$, $p = 0.036$), докато останалите предиктори – възраст, хипертония, тютюнопушене, ТГ и ВМІ – не показаха значимо влияние в модела ($p > 0.05$). Пушенето не се асоциира с промени в зависимата променлива ($\beta \approx 0$, $p = 1.000$), което предполага липса на независим ефект в рамките на изследваната кохорта. Липсата на ефект на тютюнопушенето вероятно се дължи на ограничената статистическа мощ и относително малкия брой активни пушачи в кохортата. В допълнение, пушенето може да взаимодейства с други фактори (липиден профил, възпаление, хипертония), което да маскира директната му връзка със съдовите показатели. В литературата съществуват категорични данни за неблагоприятното му влияние върху съдовата функция, поради което настоящата находка следва да се интерпретира с повишено внимание. Налице не бяха сериозни проблеми с мултиколинearност, като всички стойности на VIF бяха под 1.2, а диагностиката на остатъците не разкри отклонения от нормалност или хетероскедастичност.

Таблица 28. Множествена линейна регресия за предиктори на артериалния индекс (AI)

Предиктор	B (нестанд.)	Std. Error	β (станд.)	t	p- стойност	95% CI (Долна граница)	95% CI (Горна граница)
(Constant)	4.036	9.304	–	0.434	0.665	–14.351	22.423
ПОЛ	7.679	2.381	0.256	3.226	0.002	2.974	12.384
ВЪЗРАСТ	0.019	0.110	0.014	0.171	0.864	–0.198	0.236
ХИПЕРТОНИЯ	3.853	2.485	0.122	1.551	0.123	–1.058	8.764
ПУШАЧ	–0.00007	2.418	0.000	0.000	1.000	–4.779	4.779
ТГ	–1.088	1.024	–0.088	–1.063	0.290	–3.112	0.936
LDL	2.521	1.190	0.167	2.118	0.036	0.168	4.874
ВМІ	–0.245	0.234	–0.086	–1.045	0.298	–0.708	0.218

Множествената линейна регресия с включени предиктори (пол, възраст, хипертония, тютюнопушене, ТГ, LDL и ВМІ) (Таблица 29) не показва статистически значим модел ($F = 1.317$; $p = 0.246$), с ниска обяснителна стойност ($R^2 = 0.059$; коригиран $R^2 = 0.014$). Нито една от независимите променливи не

достигна статистическа значимост при ниво $p < 0.05$. Най-близо до значимост бяха BMI ($B = -0.011$; $p = 0.412$), LDL ($B = 0.088$; $p = 0.210$) и хипертония ($B = 0.216$; $p = 0.143$). Това подсказва, че в настоящия модел нито антропометричните, нито липидните или демографските показатели имат самостоятелен предиктивен принос към вариацията на АСо. Липсата на значими независими предиктори в този модел вероятно отразява ограничената статистическа мощ, както и наличието на взаимодействия между класическите рискови фактори. Отрицателните знаци при BMI и тютюнопушенето следва да се разглеждат като статистически артефакти, тъй като противоречат на утвърдените патофизиологични механизми. В други наши модели BMI и LDL показаха по-силни и статистически значими ефекти, което подсказва, че изборът на зависима променлива и структурата на извадката оказват съществено влияние върху крайния резултат.

Таблица 29. Множествена линейна регресия – зависима променлива АСо

Предиктор	B	Std. Error	Beta	t	Sig.	95% CI Lower	95% CI Upper
ПОЛ	-0.234	0.140	-0.137	-1.666	0.098	-0.512	0.044
ВЪЗРАСТ	0.009	0.006	0.122	1.435	0.154	-0.004	0.022
ХИПЕРТОНИЯ	0.216	0.147	0.121	1.474	0.143	-0.074	0.506
ПУШАЧ	-0.180	0.143	-0.104	-1.261	0.209	-0.462	0.102
ТГ	0.019	0.060	0.027	0.316	0.753	-0.100	0.138
LDL	0.088	0.070	0.103	1.258	0.210	-0.050	0.227
BMI	-0.011	0.014	-0.071	-0.823	0.412	-0.039	0.016

В последващия множествен линеен регресионен модел, при който зависимата променлива е ЕР, бяха включени същите седем предиктора (Таблица 23). Моделът показва статистически значима зависимост ($p < 0.001$) и обяснява 15.9% от вариацията на ЕР ($R^2 = 0.159$), като скоригираният коефициент (Adjusted R^2) е 0.119. Това предполага умерена прогностична стойност на включените предиктори. От всички променливи, единствено BMI показва статистически значима независима асоциация с ЕР ($\beta = 0.281$; $p < 0.001$), което означава, че по-високото телесно тегло е свързано със значимо повишение на еластичния модул на съдовата стена. Останалите променливи – пол, възраст,

наличие на хипертония, тютюнопушене, стойности на LDL и TG – не достигнаха статистическа значимост, въпреки че хипертонията демонстрира гранично значение ($p = 0.053$). Налице не са сериозни проблеми с мултиколинеарността, което се потвърждава от стойностите на VIF (<1.2) и диагностиката на колинеарността.

9.2 Регресионен анализ на адхезионните молекули.

В стремеж да се идентифицират независимите предиктори, свързани със серумните нива на съдовоклетъчната адхезионна молекула VCAM-1, бе извършен множествен линеен регресионен анализ (Таблица 24) с включване на класическите сърдечносъдови рискови фактори и избрани ехографски параметри на артериалната ригидност. В модела участваха: възраст, пол, индекс на телесна маса (BMI), наличие на артериална хипертония, тютюнопушене, стойности на LDL-холестерол, CRP и β -stiffness индекс. Зависимата променлива беше VCAM.

Резултатите от регресионния модел показаха гранична статистическа значимост ($F = 1.986$, $p = 0.052$), с обяснена вариация от 9.9% ($R^2 = 0.099$). Сред включените предиктори, статистически значимо влияние върху нивата на VCAM демонстрира индексът на телесна маса ($\beta = 0.185$; $p = 0.026$), докато стойностите на CRP показаха тенденция към значимост ($\beta = 0.147$; $p = 0.067$). Останалите променливи – включително възраст, пол, артериална хипертония, β -stiffness и LDL – не достигнаха статистическа значимост в този модел. Диагностиката на мултиколинеарността не показва сериозни нарушения (всички VIF < 1.2), а Durbin-Watson стойността (1.982) потвърди липса на автокорелация. Остатъчният анализ потвърди адекватността на модела. Резултатите от анализа са представени в Таблица 30.

Таблица 30. Множествена линейна регресия за предиктори на VCAM.

Предиктор	B (нестанд.)	Std. Error	β (станд.)	t	p- стойност	95% CI (Долна граница)	95% CI (Горна граница)
(Constant)	361.824	187.611	–	1.929	0.056	–8.982	732.630
ПОЛ	45.335	47.605	0.078	0.952	0.343	–48.755	139.424

ВЪЗРАСТ	3.180	2.160	0.122	1.472	0.143	-1.089	7.449
ХИПЕРТОНИЯ	27.060	50.280	0.044	0.538	0.591	-72.316	126.436
LDL	-30.912	23.721	-0.106	-1.303	0.195	-77.795	15.970
BMI	10.150	4.523	0.185	2.244	0.026	1.211	19.089
ПУШАЧ	-5.696	47.892	-0.010	-0.119	0.905	-100.353	88.961
BETASTIFF	7.673	8.794	0.075	0.873	0.384	-9.708	25.055
CRP	3.326	1.806	0.147	1.842	0.067	-0.243	6.895

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Демографски и клинични характеристики.

Настоящото изследване установи съществени различия в демографския профил на трите изследвани групи – пациенти с анкилозиращ спондилит (АС), псориатичен артрит (ПсА) и здрави контроли. Половото разпределение при АС показва преобладаване на мъжете (66.3%), докато при ПсА доминират жените (67.5%). Тази тенденция е в съответствие с епидемиологичните характеристики на двете заболявания – АС е по-чест при мъже, със съотношение мъже:жени от 2–3:1 (Gran и сътр., 1985), докато при ПсА липсва ясно изразена полова предиспозиция (Gelfand и сътр., 2005; Stolwijk и сътр., 2016).

По отношение на възрастта, пациентите с ПсА са значимо по-възрастни (средна възраст 54.03 ± 11.01 години) в сравнение с тези с АС (47.05 ± 10.62 години) и контролната група (48.35 ± 11.27 години) ($p = 0.004$). Това съответства на по-късната клинична изява на псориатичния артрит, документирана в литературата (Ogdie и сътр., 2015). Наблюдаваната възрастова разлика е важна за интерпретация на сърдечносъдовия риск, тъй като възрастта е независим фактор при повечето рискови скорове.

Индексът на телесна маса (BMI) не показва статистически значима разлика между групите ($p = 0.630$), но най-високи стойности се отчитат при ПсА ($28.47 \pm 5.64 \text{ kg/m}^2$), следвани от АС ($27.75 \pm 5.31 \text{ kg/m}^2$) и контролната група ($26.73 \pm 4.78 \text{ kg/m}^2$). Тази тенденция отразява по-високата честота на наднормено тегло и

метаболитни нарушения при ПсА, описани в обзорната част (Stolwijk и сътр., 2016).

Тютюнопушенето е често срещано във всички групи – 65.0% при ПсА, 55.4% при АС и 64.5% при контролните лица, без статистически значима разлика ($p = 0.497$). Въпреки липсата на пряко обсъждане в литературния обзор, високата честота на пушене е релевантна при тълкуване на съдовите показатели и допринася за общия сърдечносъдов риск.

Честотата на артериалната хипертония е най-висока при пациентите с ПсА (47.5%), в сравнение с 27.7% при АС и 35.5% в контролната група. Макар разликите да не достигат статистическа значимост ($p = 0.095$), резултатите потвърждават по-високия метаболитен товар при ПсА, съответстващ на литературните данни за повишен риск от сърдечносъдови и метаболитни състояния (Stolwijk и сътр., 2016). При пациентите с АС по-ниската честота на хипертония може да се обясни с различен възпалителен профил и по-слабо изразена метаболитна коморбидност (Braun и сътр., 1998).

Хетерогенността по пол и възраст между пациентите с АС и ПсА отразява епидемиологичните особености на двете заболявания, но може да влияе върху съдовите показатели. Освен това различната давност на заболяването и забавянето между началото на симптомите, диагнозата и терапията са типични за клиничната практика и също могат да окажат влияние върху съдовите промени.

В заключение, демографските и клинични особености на участниците потвърждават вече известните различия между АС и ПсА, като пациентите с ПсА се характеризират с по-висока възраст, по-голям ВМІ и по-висока честота на артериална хипертония – всички фактори, които могат да допринасят за натрупване на сърдечносъдов риск и субклинична атеросклероза.

2. Болестна активност.

Анализът на индексите за болестна активност показва, че по-голямата част от пациентите с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит са със слабо до умерено изразена клинична активност към момента на включване в проучването. При пациентите с анкилозиращ спондилит средната стойност на ASDAS-CRP е 2.30 ± 1.30 , с отчетени стойности в широк диапазон – от 1.13 до 6.90, което отразява наличие както на пациенти с ниска активност, така и на такива с висока активност. Средният BASDAI е 2.83 ± 1.96 , което допълнително потвърждава преобладаващо нисък до умерен възпалителен товар в тази група.

При пациентите с псориатичен артрит болестната активност е оценена чрез DAS28, като стойностите варират от 2.06 до 5.89 при средна стойност 2.82 ± 0.83 . Разпределението сочи, че повечето участници попадат в интервалите на ниска до умерена активност, като само ограничен брой пациенти показват високи стойности. Данните показват, че болестта е частично контролирана при преобладаващата част от изследваната популация, независимо от различията в терапевтичните подходи и индивидуалните характеристики.

3. Липиден профил и атерогенни индекси.

В настоящото изследване не се установиха статистически значими разлики в основните липидни параметри между пациентите с анкилозиращ спондилит (АС), псориатичен артрит (ПсА) и контролната група. Независимо от това, се наблюдават тенденции, отразяващи умерено атерогенен метаболитен профил при пациентите. Средните стойности на HDL-холестерола са 1.49 ± 0.39 mmol/L при ПсА, 1.44 ± 0.41 mmol/L при АС и 1.54 ± 0.44 mmol/L при контролната група, без статистически значима разлика. Подобни умерени понижения на HDL, свързани с хронично възпаление, са описани и в предходни проучвания.

Според Кусик и сътр. (Кусик и сътр. 2017) HDL е значимо понижен при ПсА в сравнение с контроли (1.09 ± 0.4 срещу 1.44 ± 0.4 mmol/L), което подчертава по-неблагоприятния метаболитен профил при някои кохорти. Cure и сътр. (2018) също съобщават за понижени нива на HDL-C и повишен Castelli I индекс при

пациенти с ПсА. В нашето изследване Castelli I индекс е най-висок при АС (3.95 ± 1.13), следван от ПсА (3.77 ± 1.06) и контролите (3.58 ± 0.83), което насочва към дискретно повишен атерогенен риск, въпреки запазените абсолютни липидни стойности.

Divecha и сътр. (Divecha и сътр. 2005) установяват понижени нива на HDL при АС, дори при ниска клинична активност. Mathieu и сътр. (Mathieu и сътр. 2010) съобщават, че анти-TNF терапията води до повишение на HDL, но без съществено подобрене в атерогенните съотношения — резултат, който съответства на нашите наблюдения, при които не се установяват значими разлики в HDL между лекувани и нелекувани пациенти.

Съгласно данните на van Halm (van Halm и сътр. 2006) при АС LDL е по-нисък, а HDL е значимо понижен спрямо контроли (1.17 ± 0.36 mmol/L срещу 1.34 ± 0.35 mmol/L), което е в съответствие с нашите резултати. Van Eijk и сътр. (2009) потвърждават наличието на неблагоприятни атерогенни съотношения при АС, въпреки провежданата терапия. Сесоп и сътр. (Сесоп и сътр. 2013) също съобщават за значимо понижен HDL при ПсА и подчертават ролята на възпалението за тази находка.

В нашата кохорта средният AIP индекс е -0.061 ± 0.318 при АС и -0.045 ± 0.289 при ПсА, което отговаря на нисък до умерен сърдечносъдов риск. Стойностите на Castelli II индекс (2.38 ± 0.88 при АС; 2.20 ± 0.78 при ПсА; 2.08 ± 0.60 при контроли) и атерогенния коефициент (2.36 ± 1.13 при АС; 2.32 ± 1.15 при ПсА; 2.13 ± 0.79 при контроли) също насочват към умерено повишена атерогенност при двете заболявания.

В обобщение, нашите данни подкрепят концепцията, че дори при липса на значими промени в стандартните липидни показатели, при пациенти със спондилоартрити се наблюдават повишени атерогенни съотношения, които вероятно се дължат на възпалително-медиирани промени в липопротеиновия профил. Тези находки имат клинично значение, тъй като подобен дисбаланс

може да повишава риска от субклинична атеросклероза и сърдечносъдови инциденти.

4. Приложимост на традиционните сърдечносъдови скорове при възпалителни ставни заболявания.

Оценката на сърдечносъдовия риск с Framingham и SCORE2 в нашата кохорта показва различна дискриминационна способност на двата модела. По Framingham средните стойности бяха сходни между групите (АС: $5.43 \pm 4.91\%$; ПсА: $5.27 \pm 4.34\%$; контроли: $6.76 \pm 4.48\%$), без убедителни междугрупови разлики – находка в съзвучие с данни, че Framingham често подценява риска при хронично възпалителни заболявания и има по-слаба чувствителност в тези популации (Wright и сътр., 2015; Heslinga и сътр., 2015). За разлика от това, SCORE2 очерта по-ясни тенденции: най-висок среден риск при ПсА ($11.52 \pm 7.69\%$), следван от контроли ($8.89 \pm 6.24\%$) и АС ($8.61 \pm 6.72\%$). По-високият SCORE2 при ПсА е съвместим с по-голям метаболитен товар (по-висок ВМІ, по-честа хипертония/дислипидемия) и синергия между възпаление и класически рискови фактори (Heslinga и сътр., 2015). Минималната разлика между АС и контролите вероятно отразява възрастовата структура и нефаavorабилния рисков профил при част от контролните участници (напр. честота на тютюнопушене/АН), което „повдига“ базовия риск и намалява контраста диагноза-контроли. Нашите наблюдения са в съгласие със сравнителни анализи, които показват по-добра дискриминация на SCORE2-базираните модели спрямо Framingham при СпА и подчертават значението на възпалителните маркери (CRP) за оценка на риска (Navarini и сътр., 2020). Допълнително, литературата при ПсА показва, че прилагането на EULAR корекция (умножител 1.5) увеличава класифицираните като висок/много висок риск (Degboé и сътр., 2022), което подкрепя тезата за системно подценяване при стандартни калкулатори. В нашия материал съдовите ултразвукови показатели (CIMT, β -stiffness, PWV, EP) корелират положително със SCORE2/Framingham, а АСo – отрицателно, което е физиологично консистентно и подсилва валидността на установените

тенденции; това поведение е в линия с данни, че образните маркери улавят ранни субклинични промени дори когато скоростите остават ниски до умерени (Rueda-Gotor и сътр., 2016). В обобщение, при нашите пациенти SCORE2 е по-чувствителен към различията, особено при ПсА, докато Framingham остава сходен между групите; комбинирането на SCORE2 с ултразвукови маркери и възпалителни показатели предоставя по-пълна оценка на реалния риск и ограничава вероятното подценяване от традиционните скали (Wright и сътр., 2015; Heslinga и сътр., 2015; Navarini и сътр., 2020; Degboé и сътр., 2022; Rueda-Gotor и сътр., 2016).

5. Адхезионни молекули (ICAM-1, VCAM-1) – собствени резултати и съпоставка с литературата.

В нашата кохорта не се установиха статистически значими междугрупови разлики в нивата на ICAM-1 и VCAM-1 между пациентите с АС, ПсА и контролната група (ICAM-1: $H = 1.902$, $p = 0.386$; VCAM-1: $H = 4.665$, $p = 0.097$). Средните стойности на VCAM-1 бяха най-високи при ПсА (927.15 ng/mL), спрямо АС (813.94 ng/mL) и контроли (852.10 ng/mL), но без статистическа значимост. Това контрастира с литературни данни. Wendling и сътр. (Wendling и сътр. 1998) изследват серумни нива на sICAM-1 при пациенти със спондилоартропатии и установяват значимо повишение спрямо контроли, с корелации със СУЕ и CRP; ендотелната дисфункция не е измервана директно, а се предполага въз основа на серумните маркери. Liu и сътр. (Liu и сътр. 2016) установяват повишени ICAM-1 и VCAM-1 при АС и връзка с активността на заболяването, като използват поточна цитометрия за молекулите и *flow-mediated dilation* (FMD) за оценка на ендотелната функция, демонстрирайки отрицателна корелация между FMD и нивата на адхезионните молекули. Frers и сътр. (2018) анализират пациенти с ранно ПсА без класически сърдечносъдови рискови фактори и показват, че ICAM-1 и VCAM-1 са повишени и положително корелират с CIMT, измерена чрез високочестотна B-mode ехография. Gündüz и сътр. (Gündüz и сътр. 2023) намират по-високи нива на VCAM-1 при ПсА и

установяват връзка с ендотелна дисфункция, оценена чрез FMD и артериална ригидност (PWV). Garg и сътр. (Garg и сътр. 2015) и Ibrahim и сътр. (Ibrahim и сътр. 2014) описват повишени ICAM-1 и VCAM-1 при ПсА, като използват CIMT и FMD за оценка на субклинична атеросклероза и ендотелна функция.

Вероятните причини за разминаването с нашите резултати включват по-ниската средна болестна активност в нашата кохорта, високият дял пациенти на биологична терапия, както и по-ограничените размери на подгрупите. Допълнително, в някои цитирани изследвания са изключени пациенти на имunosупресивно лечение, което може да е довело до по-високи стойности на адхезионните молекули.

Въпреки липсата на междугрупови разлики, при вътрешногрупов анализ VCAM-1 беше значимо по-висок при пациенти с АС с по-голяма активност на заболяването (ASDAS-CRP стратификация; $p = 0.002$). Това е в съответствие с данните на Schmieder и сътр. (Schmieder и сътр. 2007), които показват, че възпалителните цитокини стимулират експресията на VCAM-1 от ендотелните клетки. Подобни корелации между VCAM-1 и възпалителни маркери (CRP, CYE) са докладвани и от Liu и сътр. (Liu и сътр. 2016) и Wendling и сътр. (Wendling и сътр. 1998).

VCAM-1 в нашето изследване не корелира с липидните показатели. Khovidhunkit и сътр. (Khovidhunkit и сътр. 2004) описват механизма, при който възпалението води до дисфункция на HDL и проатерогенни промени в липидния метаболизъм, а Feingold и сътр. (Feingold и сътр. 2022) допълват, че хроничното възпаление нарушава обратния транспорт на холестерола. Garg и сътр. (Garg и сътр. 2015) показват, че при ПсА тези промени се съпровождат с повишени атерогенни индекси.

По отношение на терапевтичните подгрупи, в нашата кохорта пациентите на JAK-инхибитори имаха по-ниски нива на VCAM-1 спрямо бионаивните ($p = 0.014$), а тези на анти-TNF – също по-ниски стойности ($p = 0.046$). Genre и сътр.

(2017) установяват, че инфликсимаб при АС подобрява ендотелната функция, измерена чрез FMD, и намалява маркерите на ендотелна активация. Garg и сътр. (Garg и сътр. 2015; 2021) съобщават, че противовъзпалителната терапия води до намаляване на VCAM-1 и подобрене на съдовата функция. При JAK-инхибиторите, макар да липсват достатъчно клинични данни при СпА, *in vitro* изследвания показват потискане на експресията на VCAM-1 в ендотелните клетки. За разлика от тези резултати, Sarí и сътр. (Sarí и сътр. 2010) не установяват значими разлики в нивата на адхезионни молекули между пациенти на различни терапии, което предполага, че нашите наблюдавани разлики могат да се обяснят със специфичния профил на извадката и преобладаването на пациенти с ниска активност на заболяването.

ICAM-1 в нашето проучване не показва статистически значими междугрупови разлики и липсваха стабилни връзки с основни клинични или съдови показатели. Azevedo и сътр. (Azevedo и сътр. 2013) установяват връзка между ICAM-1 и хипертония, дислипидемия и тютюнопушене при АС. Wendling и сътр. (Wendling и сътр. 1998) и Liu и сътр. (Liu и сътр. 2016) съобщават за асоциации на ICAM-1 с CRP и СУЕ. Frers и сътр. (Frers и сътр. 2018), Garg и сътр. (Garg и сътр. 2015) и Ibrahim и сътр. (Ibrahim и сътр. 2014) описват връзка на ICAM-1 с повишена CIMT и субклинична атеросклероза при ПсА, като CIMT е измервана с B-mode ехография.

6. Ехографски съдови маркери: сравнителен анализ и интерпретация.

Дебелината на интима–медия (CIMT) е утвърден неинвазивен маркер за ранна атеросклеротична промяна и предиктор за бъдещи сърдечносъдови инциденти (Logenz и сътр., 2007). В настоящото изследване средните стойности на CIMT са най-високи при пациентите с псориатичен артрит (0.638 mm), следвани от тези с анкилозираш спондилит (0.598 mm) и контролната група (0.518 mm), като междугруповият анализ показва статистически значима разлика ($p=0.013$). Двойковото сравнение установи по-висок CIMT при ПсА спрямо контролите ($p=0.002$), гранична значимост при АС спрямо контроли ($p=0.062$) и

липса на статистически значима разлика между АС и ПсА ($p=0.152$). Тези резултати съответстват на литературните данни, че при възпалителните артропатии, и особено при ПсА, се наблюдава ускорено развитие на субклинична атеросклероза (Eder и сътр., 2015; Gonzalez-Juanatey и сътр., 2007).

Корелационният анализ в нашата кохорта показва умерена до силна положителна връзка между CIMT и локалните функционални показатели на артериалната ригидност – PWV ($r=0.528$; $p<0.001$), β -stiffness ($r=0.500$; $p<0.001$) и EP ($r=0.520$; $p<0.001$), както и по-слаба, но значима връзка с AI ($r\approx 0.21$; $p\approx 0.01$). По отношение на глобалните сърдечносъдови рискови скорове се установи слаба, но статистически значима положителна корелация между CIMT и SCORE2 ($r=0.239$; $p=0.003$). Framingham не показва значима връзка нито с CIMT, нито с останалите показатели на артериална ригидност ($p>0.05$).

По отношение на класическите рискови фактори, CIMT корелира положително с възрастта и наличието на артериална хипертония, а в множествения регресионен анализ BMI се открие като независим предиктор за повишени стойности на CIMT ($p=0.030$). Това показва, че при добре лекувани пациенти структурните съдови промени се обуславят предимно от кумулативни хемодинамични и метаболитни фактори, а не от моментната възпалителна активност, което е в съзвучие с други проучвания (Gonzalez-Juanatey и сътр., 2008; Mathieu и сътр., 2011). Липсата на връзка с CRP и СУЕ в нашата извадка вероятно се дължи на ефекта на таргетната терапия и добрия контрол на болестната активност, подобно на данните, показващи забавяне на атеросклеротичната прогресия при пациенти на анти-TNF лечение (Ji, L и сътр. 2025) (Di Minno и сътр. 2012) (Ortolan и сътр.).

В обобщение, CIMT в нашето изследване е чувствителен показател за структурно съдово засягане при пациенти с АС и ПсА, тясно свързан с локалните индекси на артериална ригидност и в ограничена степен – със SCORE2, но без значими връзки с Framingham. По-високите стойности при ПсА и асоциацията с

ВМІ и хипертония подчертават значението на ранното кардиоваскуларно проследяване, особено при наличие на метаболитни съпътстващи фактори.

Продължавайки анализа на съдовите параметри, индексът β -stiffness, който отразява артериална ригидност, също показва значими различия между изследваните групи ($p < 0.001$). Най-високи стойности се установяват при пациентите с псориатичен артрит (8.85 ± 3.76), следвани от тези с анкилозиращ спондилит (7.36 ± 2.40), докато при контролната група се отчитат значително по-ниски стойности (5.76 ± 1.20). При двойковите сравнения и двете групи с възпалителни артропатии демонстрират статистически по-висока ригидност спрямо здравите контроли ($p < 0.001$), което съответства на установените при СИМТ по-изразени структурни промени в артериалната стена. Липсата на статистически значима разлика между АС и ПсА ($p = 0.105$) предполага сходни патогенетични механизми – хронично системно възпаление, оксидативен стрес и ремоделиране на съдовата стена – които водят до редуцирана еластичност на големите артерии (Laurent и сътр., 2006; Ziemann и сътр., 2005). Наблюдаваната тенденция към по-високи стойности при ПсА може да се свърже с по-голямото съдово засягане, описано при заболяването, включително по-изразена дислипидемия, метаболитни нарушения и по-висока честота на съпътстващи кардиометаболитни рискови фактори, които допълнително усилват ефекта на възпалението върху артериалната стена (Yasmin и сътр., 2005). Тези резултати подчертават, че β -stiffness може да служи като надежден маркер за ранна съдова увреда при пациенти с възпалителни артропатии, дори при отсъствие на клинично изявена атеросклероза.

В съответствие с резултатите за β -stiffness, скоростта на пулсовата вълна (PWV) – златен стандарт за оценка на артериалната ригидност – също демонстрира статистически значими разлики между трите групи ($p = 0.001$). Скоростта на пулсовата вълна (PWV) се установи значимо по-висока при пациентите с анкилозиращ спондилит (АС) и псориатичен артрит (ПсА) в сравнение с контролната група, без статистически значима разлика между двете

заболявания. Установените в нашата кохорта абсолютни стойности (АС: 5.99 m/s; ПсА: 6.33 m/s; контроли: 5.32 m/s) са по-ниски в сравнение с някои литературни данни, като например тези на Costa и сътр. (2012), които съобщават за значимо повишена PWV при пациенти с ПсА спрямо здрави контроли (8.3 ± 0.2 срещу 6.8 ± 0.2 m/s; $p < 0.0001$). Вероятно наблюдаваните различия се дължат на по-ниската средна възраст в нашата извадка, по-ниска честота на артериална хипертония и широкото приложение на биологична терапия, която може да има благоприятен ефект върху съдовата функция. Подобно на нашите резултати, Shen и сътр. (2015) установяват връзка между повишената PWV и кумулативната възпалителна активност при пациенти с ПсА, което подкрепя хипотезата за ролята на хроничното възпаление в процеса на артериално ремоделиране. Данните на Ullensvang и сътр. (2023) показват, че при пациенти с АС наличието на артериална хипертония е свързано с четирикратно повишен риск от сърдечносъдово органно увреждане, включително повишена PWV, което подчертава значението на съпътстващите сърдечносъдови рискови фактори. В обобщение, нашите резултати са в съзвучие с наличните литературни данни, потвърждавайки, че PWV е повишена при АС и ПсА, като възпалението и артериалната хипертония са ключови фактори за този процес, а оптималният контрол на заболяването и рисковите фактори може да допринесе за по-ниски стойности. В допълнение към скоростта на пулсовата вълна, други ключови ехографски показатели – артериалният комплайънс (АСо), аугментационният индекс (AI) и еластичният модул (EP) – също разкриват значими междугрупови различия и специфични връзки с маркери на съдова увреда и сърдечносъдов риск. Артериалният комплайънс демонстрира ясно изразени и статистически значими разлики между трите групи ($p < 0.001$), като най-ниски стойности се установяват при пациентите с псориатичен артрит (15.91 ± 4.56 mm²/kPa), следвани от тези с анкилозиращ спондилит (16.83 ± 5.12 mm²/kPa), докато контролната група показва значително по-високи стойности (20.42 ± 4.17 mm²/kPa). По-ниските стойности на артериалния комплайънс са свързани с неблагоприятен липиден профил – отрицателна корелация с LDL ($r = -0.258$, $p =$

0.002), атерогенен коефициент ($r = -0.311$, $p < 0.001$) и AIP ($r = -0.296$, $p < 0.001$), както и положителна корелация с HDL ($r = 0.298$, $p < 0.001$).

Аугментационният индекс показва статистически значими различия между групите ($p = 0.002$), като най-високи стойности се наблюдават при ПсА ($18.32 \pm 7.05\%$), следван от АС ($16.74 \pm 6.42\%$), докато контролите имат значително по-ниски нива ($12.84 \pm 5.37\%$). Повишеният AI корелира положително с CIMT ($r = 0.272$, $p < 0.001$), β -stiffness ($r = 0.512$, $p < 0.001$), PWV ($r = 0.521$, $p < 0.001$) и SCORE2 ($r = 0.268$, $p < 0.001$), което предполага, че увеличеното вълново отражение и периферният съдов тонус са тясно свързани с напреднало съдово ремоделиране и по-висок изчислен десетгодишен риск от фатално сърдечносъдово събитие.

Еластичният модул, който отразява ригидността на артериалната стена, достига най-високи стойности при пациентите с ПсА (476.2 ± 113.7 kPa), следван от тези с АС (452.5 ± 105.6 kPa) и е най-нисък при контролната група (395.4 ± 98.2 kPa), като разликите са статистически значими ($p = 0.045$). EP показва положителна корелация с CIMT ($r = 0.262$, $p = 0.001$), β -stiffness ($r = 0.508$, $p < 0.001$), PWV ($r = 0.498$, $p < 0.001$) и SCORE2 ($r = 0.237$, $p = 0.003$), потвърждавайки връзката между повишената ригидност на артериите, структурните съдови промени и по-високия сърдечносъдов риск.

VI. ИЗВОДИ

1. Пациентите с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит имат ехографски доказателства за субклинична атеросклероза, изразена с повишени стойности на CIMT, β -stiffness, PWV и EP спрямо контроли, като при псориатичен артрит се наблюдава тенденция към по-изразени промени.

2. Налице са съществени връзки между артериалната ригидност и традиционните рискови фактори – възраст и артериална хипертония, при липса

на статистически значими различия между групите по рисковите скорове Framingham и SCORE2, което подчертава ограничената чувствителност на тези модели за откриване на субклинична съдова увреда при възпалителни заболявания.

3. Връзката между възпалителната активност и съдовите показатели се различава при двете заболявания, което предполага различен модел на съдово засягане – преобладаващо възпалителен при анкилозираш спондилит и по-комплексен, повлиян от традиционни рискови фактори, при псориатичен артрит.

4. VCAM-1 се очертава като чувствителен серумен маркер на ендотелна дисфункция и потенциален индикатор за ранна съдова увреда при пациенти със спондилоартрити.

5. Липидните фракции и атерогенните индекси не показват съществени междуболестни разлики, но тяхната корелация със съдовите параметри подкрепя ролята на комбинирано въздействие на метаболитни и възпалителни фактори върху съдовата стена.

6. Биологичните и таргетните терапии проявяват различен ефект върху съдовите и възпалителни показатели – JAK-инхибиторите се свързват с по-ниски стойности на VCAM-1, докато анти-TNF терапията – с по-високи нива на CRP, триглицериди и AIP, което предполага различен съдов и метаболитен профил на отделните медикаментозни класове.

VII. ПРИНОСИ

1. Приноси с научно-теоретичен характер.

- За първи път в България се изследват едновременно структурни (CIMT) и функционални (β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP) показатели на артериалната ригидност при пациенти с анкилозираш спондилит (АС) и псориатичен артрит (ПсА), измерени с ехотракинг методика, в съчетание с оценка на маркерите за ендотелна активация ICAM-1 и VCAM-1.

- За първи път у нас се прави съпоставка на ефектите на различни таргетни терапии (анти-TNF, анти-IL-17, JAK-инхибитори) върху показателите за ендотелна функция и артериална еластичност при пациенти със спондилоартропатии.

2. Приноси с научно-практичен характер.

- Потвърдено е, че ехотракинг методиката, при която е ценен неинвазивен инструмент за откриване на субклинична атеросклероза при пациенти с възпалителни артропатии, подходящ за приложение в рутинната клинична практика.
- Подчертано е значението на комплексната оценка, включваща съдови показатели, липиден и възпалителен статус, за индивидуализиране на сърдечносъдовия риск при пациенти с АС и ПсА.
- Идентифицирани са потенциално благоприятни ефекти на JAK-инхибиторите върху нивата на VCAM-1 и артериалната еластичност, което може да има значение за терапевтичния избор.
- Очертани са връзки между липидния профил (общ холестерол, триглицериди, HDL) и показатели за артериална ригидност, което има практическо значение за проследяване и превенция на сърдечносъдовите усложнения.

3. Приноси с потвърдителен характер.

- Потвърден е значимия принос на триглицеридите и общия холестерол към удебеляването на интимата-медия при пациенти с възпалителни артропатии.
- Потвърдена е повишената артериална ригидност при пациенти с АС и ПсА в сравнение със здрави контроли, измерена чрез ехографски методи.

- Потвърдено е, че артериалната хипертония е свързана с по-изразени структурни и функционални съдови промени (по-високи CIMT, β -stiffness, AI, EP) и с по-високи сърдечносъдови рискови скорове.

VIII. ОГРАНИЧЕНИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Дизайн на проучването – изследването е с напречен (cross-sectional) дизайн, което не позволява установяване на причинно-следствени връзки между възпалителната активност, липидния метаболизъм, ендотелната функция и показателите на артериалната ригидност.
2. Размер на извадката и подгрупите – макар общият брой участници да е сравнително голям за едноцентрово проучване ($n = 154$), размерът на някои подгрупи (напр. пациенти на JAK-инхибитори, бионаивни, висока болестна активност) е малък, което ограничава статистическата мощ и увеличава риска от грешка тип II.
3. Липса на проследяване – данните са базирани на еднократно измерване и не отразяват динамиката на показателите във времето или след промяна на терапията. Това не позволява оценка на дългосрочните ефекти от лечението.
4. Хетерогенност на терапиите – пациентите са на различни таргетни терапии с различна продължителност на лечението. Не е извършена стратификация по време на експозиция, което може да повлияе на липидния и съдовия профил.
5. Провеждането на двугрупови сравнения при липса на обща значимост от Kruskal–Wallis теста представлява изследователски подход и увеличава риска от грешка тип I. Това обаче бе направено с цел по-

детайлна характеристика на терапевтичните подгрупи в условията на ограничен размер на извадката.

6. Възможно влияние на съпътстващи фактори – не е приложена пълна корекция за потенциални смесващи фактори, като диетичен режим, физическа активност, съпътстващи заболявания и допълнителни медикаменти.
7. Методологични особености – измерванията на съдовите показатели (CIMT, PWV, β -stiffness, AI, ACo, EP) са проведени с един апарат и един оператор. Това намалява интерооператорната вариабилност, но не позволява оценка на възпроизводимостта при различни изследователи или апарати.
8. Хетерогенността по пол и възраст между пациентите с АС и ПсА отразява епидемиологичните особености на двете заболявания, но може да влияе върху съдовите показатели. Освен това различната давност на заболяването и забавянето между началото на симптомите, диагнозата и терапията са типични за клиничната практика и също могат да окажат влияние върху съдовите промени.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от проведеното изследване показват, че пациентите с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит, дори при отсъствие на изявена клинична симптоматика от страна на сърдечносъдовата система, имат значими структурни и функционални изменения на артериалната стена, отразяващи субклинична атеросклероза и повишена артериална ригидност. Установените промени в показателите, измерени чрез високочувствителна ехотракинг методика (CIMT, β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP), корелират както с възрастта и наличието на артериална хипертония, така и с неблагоприятни промени в липидния профил и атерогенните индекси. Важна роля имат и маркерите за

ендотелна активация, особено VCAM-1, който демонстрира съществени връзки с показатели на артериалната ригидност и липидния метаболизъм, подчертавайки значението му като потенциален биомаркер за ранно откриване на съдова увреда при възпалителни артропатии.

Наблюдаваните асоциации между съдови показатели, липиден профил и възпалителни маркери потвърждават мултифакторния характер на атеросклеротичния процес в контекста на хроничното системно възпаление. Това подчертава необходимостта от комплексен подход в оценката на сърдечносъдовия риск при тези пациенти, включващ не само традиционните рискови фактори, но и специфични за заболяването параметри. Въпреки хетерогенността на провежданата терапия, данните сочат потенциално благоприятно влияние на някои таргетни медикаменти върху съдовия статус, което открива възможности за персонализирани терапевтични стратегии.

В заключение, интегрирането на ултразвукови методи за оценка на артериалната ригидност и дебелината на интима-медия, заедно с изследването на адхезионни молекули и атерогенни индекси, осигурява ценна информация за ранно откриване на съдова патология при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Подобен подход позволява навременна стратификация на риска и предприемане на мерки за превенция на тежки сърдечносъдови събития, като по този начин допринася за подобряване на дългосрочната прогноза и качеството на живот на засегнатите пациенти.

X. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Angelov, A.K., Markov, M., Ivanova, M. et al. The genesis of cardiovascular risk in inflammatory arthritis: insights into glycocalyx shedding, endothelial dysfunction, and atherosclerosis initiation. Clin Rheumatol 42, 2541–2555 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06738-x>

Markov, M., Georgiev, T., Angelov, A.K. *et al.* Adhesion molecules and atherosclerosis in ankylosing spondylitis: implications for cardiovascular risk. *Rheumatol Int* **44**, 1837–1848 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05693-3>

Участия в научни форуми:

Презентация в IV научна конференция "Остатъчен сърдечно-съдов риск и контрол на глобалния риск. Защо рискът персистира?", 2 – 3 февруари 2024 г.

Презентация в Национална конференция по ревматология 28.09 – 01.10.2023 г., Правец

XI. БЛАГОДАРНОСТИ

- На моите научни ръководители доц. Мария Димова и доц. Цветослав Георгиев – за последователното научно ръководство, ценните съвети и постоянната подкрепа.
- На колегите от Клиника по ревматология и Клиника по вътрешни болести – за професионалното съдействие и колегиалната подкрепа през целия изследователски процес.
- На доц. Червенков – за методичните насоки и конструктивните препоръки.
- На семейството ми – за търпението, разбирането и безусловната подкрепа.