



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

Д-Р ГЕОРГИ АЛЕКСАНДРОВ ГЕРГАНОВ

АВТОРЕФЕРАТ

СЪДОВИ ЕФЕКТИ НА БИОЛОГИЧНАТА И ТАРГЕТНО-СИНТЕТИЧНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

по

специалност „Вътрешни болести“

Научни ръководители:

доц. д-р Мария Димова-Милева, д.м.

доц. д-р Цветослав Георгиев, д.м.

Варна, 2025 г.

Дисертационният труд съдържа 179 стандартни страници и е онагледен с 64 таблици и 28 диаграми. Библиографската справка съдържа 521 заглавия. 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.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения

I. Въведение	8
II. Цел и задачи на изследването.....	9
III. Материали и методи	10
IV. Резултати.....	10
1. Общи характеристики на лечебните групи и контролите.....	30
1.1. Разпределение на пациентите в трите групи	30
1.2. Разпределение спрямо пол	30
1.3. Възраст	31
1.4. Индекс на телесната маса(BMI).....	32
1.5. Тютюнопушене	32
1.6. Липидни профили	33
1.7. Оценка на сърдечно-съдовия риск чрез Framingham Risk Score (FRS)	37
2. Показатели, свързани с болестта.....	38
2.1. Продължителност на болестта, продължителност на лечението и предишни биологични терапии	38
2.2. Прием на кортикостероиди и синтетични болестопроменящи антиревматични средства.....	43
2.3. Нива на СУЕ и ЦРП в изследваните групи	44
2.4. Композитни индекси за болестна активност.....	45
2.5. Ехографски показатели за артериална ригидност и ADMA.....	47
3. Корелационен анализ на групата, лекувана с TNF инхибитори	53
3.1. Прием на предишни биологични медикаменти	55
3.2. Продължителност на заболяването	56
3.3. Корелации между лечението с TNF инхибитори и FRS	57
3.4. Корелации с индексите за болестна активност.....	58
3.5. Анализ на праговете на болестна активност.....	60
4. Корелационен анализ на групата, лекувана с JAK инхибитора упадацитиниб.....	63
4.1. Пол и тютюнопушене	64
4.2. Прием на предишни биологични медикаменти	65
4.3. Корелации с FRS	65
4.4. Корелации с индексите за болестната активност	66
4.5. Анализ на праговете на болестна активност	67

5. Регресионен анализ	70
5.1. Анализ на PWV	72
5.2. Анализ на AI%	73
5.3. Анализ на β -индекс	74
5.4. Анализ на AC	75
5.5. Анализ на EP.....	77
5.6. Анализ на ADMA	78
V. Обсъждане	80
VI. Изводи	97
VII. Приноси	97
VIII. Списък на публикациите	99
IX. Благодарности	99

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На български:

АКР – Американски колеж по ревматология
 АЛАТ – аланин аминотрансфераза
 АН – артериално налягане
 АСАТ – аспартат аминотрансфераза
 БПАРС – болестопроменящи антиревматични средства
 ДАН – диастолично артериално налягане
 ЕКГ – електрокардиограма
 ЕУЛАР – Европейски алианс на асоциациите по ревматология
 ИТМ – индекс на телесна маса
 КАС – коронарна атеросклероза
 КТ – компютърна томография
 МИ – миокарден инфаркт
 МКФ – метакарпофалангеални стави
 МРТ – магнитнорезонансна томография
 МТХ – метотрексат
 НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства
 ОКС – остър коронарен синдром
 ПЕТ – позитронно-емисионна томография
 РА – ревматоиден артрит
 РНК – рибонуклеинова киселина
 РФ – ревматоиден фактор
 САН – систолично артериално налягане
 СЛЕ – системен лупус еритематозус
 ССЗ – сърдечно-съдови заболявания
 СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите
 ЦРП – С-реактивен протеин
 ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

На английски:

AC – Arterial Compliance (артериален комплайънс)
 ACRA – Anti-Citrullinated Protein Antibodies (антитела срещу цитрулинирани протеини)
 ACR – American college of rheumatology (Американски колеж по ревматология)
 ADMA – Asymmetric Dimethylarginine (асиметричен диметиларгинин)
 AIx – Augmentation Index (аугментационен индекс)
 ANOVA – Analysis of Variance (анализ на вариацията)
 Apo – Apolipoprotein (аполипопротеин)
 ASA – Acetylsalicylic Acid (ацетилсалицилова киселина)

AZA – Azathioprine (азатиоприн)

BMI – Body Mass Index (индекс на телесна маса)

BP – Blood Pressure (артериално налягане)

CAD – Coronary Artery Disease (коронарна артериална болест)

CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index (кардио-глезенен индекс на съдова ригидност)

CCP – Cyclic Citrullinated Peptide antibodies (антитела срещу цикличен цитрулиниран пептид)

CDAI – Clinical Disease Activity Index (клиничен индекс на болестна активност)

CI – Confidence Interval (доверителен интервал)

CIMT – Carotid Intima-Media Thickness (дебелина на интима-медия на каротидна артерия)

CRP – C-Reactive Protein (C-реактивен протеин)

DAS – Disease Activity Score (индекс за активност на болестта)

DAS28 – Disease Activity Score 28 (индекс за болестна активност с 28 стави)

DDAH – Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase (ензим, разграждащ ADMA)

DMARD – Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (болест-модифициращ антиревматичен препарат)

EDTA – Ethylenediaminetetraacetic Acid (етилендиаминтетраоцетна киселина)

EMA – European Medicines Agency (Европейска агенция по лекарствата)

EMP – Endothelial microparticles (ендотелни микрочастици)

ESR – Erythrocyte Sedimentation Rate (скорост на утаяване на еритроцити)

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейски алианс на асоциациите по ревматология)

FDA – Food and Drug Administration (Агенция по храните и лекарствата на САЩ)

FMD – Flow-Mediated Dilatation (поток-зависима дилатация)

FRS – Framingham Risk Score (фрамингамски рисков индекс)

HAQ – Health Assessment Questionnaire (въпросник за здравна оценка)

HCQ – Hydroxychloroquine (хидроксихлорохин)

HDL – High-Density Lipoprotein (липопротеин с висока плътност)

HR – Hazard Ratio (съотношение на рисковете)

hsCRP – High-sensitivity C-reactive protein (високочувствителен C-реактивен протеин)

IL – Interleukin (интерлевкин)

JAK – Janus Kinase (Янус киназа)

KDR – Kinase Insert Domain Receptor (рецептор с киназен инсерционен домен)

LDF – Laser Doppler Flowmetry (лазерна доплерова флоуметрия)

LDI – Laser Doppler Imaging (лазерна доплерова визуализация)

LDL – Low-Density Lipoprotein (липопротеин с ниска плътност)

MACE – Major Adverse Cardiovascular Events (големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития)

MCP – Metacarpophalangeal joint (метакарпофалангеална става)

MCV – Modified Citrullinated Vimentin (модифициран цитрулиниран виментин)
 MHC – Major histocompatibility complex (Главен комплекс на тъканната съвместимост)
 MMP – Matrix Metalloproteinases (матриксни металопротеинази)
 MPO – Myeloperoxidase (миелопероксидаза)
 MTX – Methotrexate (метотрексат)
 NET – Neutrophil Extracellular Trap (неутрофилни извънклетъчни капани)
 NMMA – NG-Monomethyl-L-Arginine (NG-монометил-L-аргинин)
 NO – Nitric Oxide (азотен оксид)
 NOS – Nitric oxide synthase (ензима азотен оксид синтаза)
 PAD – Peptidyl Arginine Deiminase (пептидил аргинин деаминаза)
 PAT – Peripheral Arterial Tonometry (периферна артериална тонометрия)
 PGA – Patient Global Assessment (пациентска глобална оценка)
 PIP – Proximal Interphalangeal joint (проксимална интерфалангеална става)
 PON1 – Paraoxonase 1 (параоксоназа 1)
 PORCH – Post occlusive reactive hyperemia (постоклузивна реактивна хиперемия)
 PTPN22 – Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22 (протеин тирозин фосфатаза, нерецепторен тип 22)
 PTX3 – Pentraxin 3 (пентраксин 3)
 PWV – Pulse Wave Velocity (скорост на пулсовата вълна)
 RA – Rheumatoid Arthritis (ревматоиден артрит)
 RANK – Receptor Activator of Nuclear Factor κ B (рецептор активатор на нуклеарния фактор κ B)
 RANKL – Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (лиганд на рецептора активатор на нуклеарния фактор κ B)
 RF – Rheumatoid Factor (ревматоиден фактор)
 RTX – Rituximab (ритуксимаб)
 SAA – Serum amyloid A (серумен амилоид A)
 SD – Standard Deviation (стандартно отклонение)
 SDAI – Simplified Disease Activity Index (опростен индекс на болестна активност)
 SDMA – Symmetric Dimethylarginine (симетричен диметиларгинин)
 SE – Standard Error (стандартна грешка)
 SJC – Swollen Joint Count (брой на оточните стави)
 SMD – Standardized Mean Difference (стандартизирана средна разлика)
 SMR – Standardized mortality ratio (стандартизиран коефициент на смъртност)
 STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription (трансдюсер на сигнала и активатор на транскрипцията)
 TC – Total Cholesterol (общ холестерол)
 TG – Triglycerides (триглицериди)
 TGFB1 – Transforming Growth Factor Beta 1 (трансформиращ растежен фактор бета 1)
 TJC – Tender Joint Count (брой на болезнените стави)

TNF – Tumor Necrosis Factor (фактор на туморна некроза)

TSP-1 – Thrombospondin-1 (Thrombospondin-1)

TYK2 – Tyrosine Kinase 2 (тирозин киназа 2)

UPA – Upadacitinib (упадацитиниб)

VAS – Visual analogue scale (Визуална аналогова скала)

VCAM – Vascular Cell Adhesion Molecule (съдово-клетъчна адхезионна молекула)

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (съдов ендотелен растежен фактор)

VOP – Venous Occlusion Plethysmography (Vascular Endothelial Growth Factor)

WMD – Weighted Mean Difference (претеглена средна разлика)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Ревматоидният артрит (РА) е най-разпространеното хронично възпалително ставно заболяване. РА е с комплексна етиопатогенеза, резултат от взаимодействието между генетични предиспозиции и фактори на околната среда, сред които тютюнопушенето е най-силно асоциираният рисков фактор. Въпреки наличието на съвременни класификационни критерии, ранната и прецизна диагностика остава предизвикателство поради неговата значителната клинична хетерогенност. Патофизиологията на РА включва сложни имунологични механизми, водещи до загуба на толерантност и образуване на автоантитела, най-вече АСРА и РФ. Тези автоантитела, в комбинация с активацията на вродения и адаптивния имунитет, способстват за развитието на персистиращо синовиално възпаление, ремоделиране на тъканите и прогресивна ставна деструкция. Имунопатологичните различия между серопозитивен и серонегативен РА допринасят за вариабилността в клиничната изява и отговора към терапията. Като системно заболяване, РА засяга редица органи и системи и може да се прояви с широк спектър извънставни увреждания – белодробни, сърдечно-съдови, хематологични и неврологични. Тези прояви водят до значимо влошаване на качеството на живот, инвалидизация и повишена смъртност. Въвеждането на стратегията „treat-to-target“ и ранното приложение на конвенционални, биологични и таргетни синтетични болестопроменящи антиревматични средства значително подобриха контрола на заболяването и забавиха структурната прогресия. Въпреки това остатъчният сърдечно-съдов риск и късните усложнения остават сериозно клинично предизвикателство.

РА се асоциира с повишен и често недооценяван сърдечно-съдов риск, който не може да бъде обяснен единствено с традиционните рискови фактори. Ранните съдови увреди – ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност – са водещи патофизиологични стъпки в развитието на атеросклерозата при тази популация. Ендотелно-медираната вазодилатация, серологични маркери като ADMA и инструментални показатели като PWV предоставят възможност за ранно откриване на субклинична съдова увреда и по-прецизна оценка на сърдечно-съдовия риск. Данните от литературата показват, че биологичните и таргетно-синтетичните БПАРС могат частично да модифицират тези ранни съдови промени, включително ендотелната функция, артериалната ригидност, дебелината на каротидната интима-медия и серологични маркери като ADMA. Най-убедителни са резултатите за TNF-инхибиторите, а IL-6-инхибиторите също демонстрират благоприятен съдов профил. За

разлика от тях, сърдечно-съдовата безопасност на JAK-инхибиторите остава предмет на активни дискусии, особено в контекста на мултифакторно обуславяния висок сърдечно-съдов риск при РА. Оптимизирането на терапевтичния подход изисква индивидуализирана преценка, която отчита не само противовъзпалителната ефективност на даден медикамент, но и неговото влияние върху сърдечно-съдовите изходи.

Необходимостта от допълнителни сравнителни проучвания остава ключова за по-доброто разбиране на съдовите ефекти на различните таргетни терапии и за прецизното управление на сърдечно-съдовия риск при пациентите с ревматоиден артрит. Настоящата дисертация разглежда проблема за взаимовръзката между възпалителната активност и параметрите на артериалната ригидност при пациенти, лекувани с различни биологични терапии. Обект на изследването са болни с ревматоиден артрит, а предмет – влиянието на противовъзпалителното лечение върху маркерите на съдовата функция и риска от атеросклеротични промени. Целта е да се оцени ефектът на терапиите с инхибитори на TNF- α и JAK върху артериалната еластичност и свързаните с нея биохимични и клинични показатели. За постигане на поставената цел са приложени клинични, лабораторни и инструментални методи – определяне на индексите на артериална ригидност (PWV, β -stiffness, AI, AC, EP), анализ на биохимични маркери (липиден профил, CRP, ADMA) и статистически модели за сравнителен, корелационен и регресионен анализ.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1 Цел

Целта на този дисертационен труд е да сравни показателите на ехографски измерената артериална ригидност, нивото на ADMA и липидните параметри на пациенти в три групи: пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с TNF инхибитора adalimumab, пациенти, лекувани с JAK инхибитора upadacitinib, и контролна група от здрави индивиди.

2 Задачи

1. Да се оценят ехографските показатели за артериална ригидност като маркери за ранна съдова увреда при пациенти с ревматоиден артрит и да се сравнят между трите изследвани групи: TNF инхибитори, upadacitinib и здрави контроли.

2. Да се изследват нивата на ADMA като биомаркер за ендотелна дисфункция и да се сравнят между терапевтичните групи и контролната група.
3. Да се анализира влиянието на липидния профил върху съдовите показатели и да се оцени връзката между липиди, лечение и ранни съдови промени.
4. Да се оцени ролята на болестната активност и използваните композитни индекси (DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI) върху маркерите на артериална ригидност и ADMA, включително влиянието на ремисия/ниска/умерена/висока активност.
5. Да се установи сърдечно-съдовият риск чрез Framingham Risk Score и открият независими фактори, асоциирани с ранната съдова увреда, при пациенти с ревматоиден артрит.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Дизайн на проучването

Беше проведено кроссекционно обсервативно проучване. Изследваната група се състоеше от 79 пациенти с ревматоиден артрит и 30 здрави доброволци. След подписване на информирано съгласие за участие всички пациенти бяха разпитани, попълниха скали за самооценка на активността на болестта и болката, беше свален обстоен ставен статус. След свалянето на анамнеза и прегледа на пациентите се взеха 3 контейнера кръв – един EDTA за изследване на кръвна картина и СУЕ и 2 за серология, като първият се използва за изследване на CRP, креатинин, ACAT, ALAT, липиден профил (общ холестерол, триглицериди, HDL, LDL), а вторият серум се отдели и замрази, като на един етап беше изследван от него ADMA. На базата на изследванията, прегледа и скалите за активност се изчислиха индекси за болестна активност – DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI и индекс за сърдечно-съдов риск Framingham Risk Score. В същия ден на пациентите им беше измерено артериално налягане, проведена ехография на каротидна артерия и бяха измерени показатели за артериална ригидност. Пациентите освен това бяха разделени на две групи: пациенти, лекувани с TNF инхибитор, и пациенти, лекувани с JAK инхибитора upadacitinib. Преди да започне проучването, беше получена позитивна оценка от етичната комисия към МУ–Варна.

2. Пациенти и контроли

В групи от 2 години бяха включени 41 пациенти, лекувани с TNF инхибитори, 38 пациенти, лекувани с Upadacitinib, и 30 здрави контроли. Набирането на терапевтичните групи се извърши от диспансера на болни с възпалителни ставни заболявания, лекуващи

се с биологични таргетно-синтетични болестопроменящи антиревматични медикаменти към Клиниката по ревматология в УМБАЛ „Света Марина“. В диспансера се проследяват над 2000 пациенти с възпалителни стави заболявания, които се лекуват с антицитокинови медикаменти и се проследяват на 6 месеца. Пациентите, лекувани с ББПАРС и тсБПАРС в България, трябва да са имали минимум неуспех от два синтетични БПАРС, преди да се започне такова лечение. Здравите контроли се набират от персонала на УМБАЛ „Света Марина“ и МУ–Варна, здрави доброволци и приети пациенти в Клиниката по ревматология поради дегенеративни ставни заболявания и без ставни възпалителни заболявания или системни заболявания на съединителната тъкан.

3. Включващи критерии

За нуждите на настоящото проучване бяха подбрани и изследвани пациенти с поставена диагноза ревматоиден артрит по АКР/ЕУЛАР критериите за ранен РА или по Нюйоркските модифицирани критерии за установен РА. За да се включат към проучването, пациентите трябва да са лекувани с TNFi или с JAK инхибитора upadacitinib поне от 6 месеца. Пациентите трябваше да са над 18 години, ало- и автопсихично ориентирани, способни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно информираното съгласие за включване в проучването. Контролната група беше подбрана при лица над 18 г., способни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно информираното съгласие, и при липса на изключващи критерии.

4. Изключващи критерии

В проучването не бяха включени пациенти, които отговарят на един или повече от следните изключващи критерии:

1. Пациенти с известна коронарна атеросклероза, доказана с велоергометрия, коронарна ангиография или по друг начин.
2. С известна сърдечна недостатъчност.
3. Пациенти с известни клапни пороци.
4. Пациенти с хронично предсърдно мъждене.
5. Пациенти, преживели исхемичен мозъчен инсулт, с известна мозъчно-съдова болест, вертебробазиларна съдова недостатъчност.
6. Известна периферна артериална недостатъчност.
7. Хронично бъбречно заболяване IIIA клас или по-тежко.
8. Захарен диабет тип 1 или 2.

9. Пациенти на лечение със системни глюкокортикостероиди в доза >10 мг преднизолон еквивалент.
10. Пациенти с известно системно заболяване на съединителната тъкан, припокриващо се с РА (СЛЕ, болест на Sjogren и др.).
11. Пациенти с известно онкологично заболяване, което е активно или е било диагностицирано в рамките на 5 години от включването.
12. Ало- и автопсихично дезориентирани.
13. Под 18-годишна възраст.
14. Неграмотни или неспособни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно информираното съгласие.

За пациентите в контролната група важат същите изключващи критерии, като освен това изключващ критерий е наличието на друг вид възпалително ставно заболяване (спондилоартрити, псориатичен артрит и др.).

5. Клинични методи

5.1 Анамнеза

От изследваните групи се събираше следната информация при сваляне на анамнеза:

1. Пол, възраст, ръст, тегло
2. Наличие на хипертонична болест
3. Давност на РА
4. Провеждано лечение
5. Предхождащи биологични медикаменти
6. Тютюнопушене.

5.2 Клиничен преглед

5.2.1 Измерване на артериално налягане

Измерването на артериалното налягане бе извършено в покой, в контролирана среда с температура 22–24°C, след поне 5-минутен период на адаптация в седнало положение. Всички измервания се проведоха в съответствие с препоръките на Европейското дружество по хипертония (ESH) за добра клинична практика при амбулаторно измерване на артериално налягане [Parati G, et al. J Hypertens. 2014;32:1359–66]. Артериалното налягане бе измервано на дясната брахиална артерия с помощта на мануален осцилометричен апарат. Използван бе маншет с подходящ размер (ширина ≈40% и

дължина $\approx 80\%$ от обиколката на мишницата), поставен на нивото на сърцето. Измерванията включваха систолично артериално налягане (САН) и диастолично артериално налягане (ДАН). За всяко лице бяха направени поне две последователни измервания с интервал от 1–2 минути. В случай на разлика >5 mmHg между двете стойности, се извършваше трето измерване, като за анализ се използваше средната стойност от последните две.

5.2.2 Клинична оценка на ставна ангажираност и изчисляване на индекси на болестна активност

Клиничната оценка на ставното засягане включваше преброяване на броя болезнени (TJC – tender joint count) и оточни (SJC – swollen joint count) стави при всеки пациент. Използван бе 28-ставен протокол, който обхваща следните стави двустранно: раменни, лакътни, киткови, метакарпофалангеални (MCP I–V), проксимални интерфалангеални (PIP I–V) и коленни. Методът се използва в композитните индекси за болестна активност и се отличава с улеснено изпълнение и по-ниска екзаминаторна вариабилност спрямо методиките, броящи 66/68 стави [Grunke M, et al. J Rheumatol. 2012;39:1334–40.]. Използваха се три скали за оценка на активността от болния и лекаря:

5.2.3 Оценка на болестната активност от пациента (Patient global assessment – PGA)

Това е субективна оценка, при която пациентът сам преценява общото си състояние и тежестта на заболяването към момента на прегледа. Оценката се извършва чрез вербална скала от 0 до 10, където 0 означава пълно отсъствие на болестна активност (пълна ремисия); 10 – максимална възможна болестна активност (тежки симптоми). Тази оценка отразява личното възприятие на пациента за интензивността на симптомите (болка, скованост, ограничена функция) [Felson DT, et al. Arthritis Rheum. 1993;36:729–40.].

5.2.4 Оценка на болестната активност от лекаря (Physician global assessment)

Тази скала отразява клиничната преценка на изследващия лекар за степента на болестна активност към момента на прегледа. Оценката се базира на физикалния преглед, броя на болезнените и оточни стави, анамнеза и евентуални допълнителни данни (напр. лабораторни изследвания). Скалата е също от 0 до 10, където: 0 означава отсъствие на болестна активност, 10 – изключително висока болестна активност. Тази оценка позволява обективизиране на субективните наблюдения на лекаря за активността на болестта [Harrington JT. J Rheumatol. 2009;36:925–9.].

5.2.5 Визуална аналогова скала (VAS, 0–100 mm)

Визуалната аналогова скала представлява хоризонтална линия с дължина 100 mm, върху която пациентът отбелязва интензивността на симптомите си към момента. Крайните стойности на линията съответстват на: 0 mm – никакви оплаквания (напълно контролирано заболяване); 100 mm – най-силни възможни оплаквания (изключително висока болестна активност). VAS скалата е лесна за прилагане, широко използвана в клиничната практика и научните изследвания, и има широко приложение в ревматологията за различни субективно измервани показатели като болка, умора, болестна активност и др.[Levy O, Amit-Vazina M, Segal R, Tishler M. Isr Med Assoc J. 2015;17:691–6.].

5.3 Индекси за оценка на болестна активност

За оценка на болестната активност бяха използвани три валидирани индекса – DAS28-ESR, DAS28-CRP и CDAI:

5.3.1. DAS28-ESR и DAS28-CRP

За обективизиране на болестната активност при пациенти с ревматоиден артрит в настоящото изследване бяха използвани два широко утвърдени композитни индекса: DAS28-ESR и DAS28-CRP. И двата индекса се основават на същите клинични параметри, като се различават единствено по използвания острофазов маркер: съответно скорост на утаяване на еритроцитите (ESR) и С-реактивен протеин (CRP).

Параметри, включени в изчислението:

- Брой болезнени стави (TJC28) – от общо 28 стави
- Брой оточни стави (SJC28) – от същите 28 стави
- Самооценка на общото здравословно състояние от пациента (пациентска VAS скала 0–100 mm)
- Лабораторен маркер на възпаление – ESR (за DAS28-ESR) или CRP (за DAS28-CRP)

Резултатите се изчисляват по следните формули:

- $\text{DAS28-ESR} = 0.56 \times \text{TJC28} + 0.28 \times \text{SJC28} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{VAS}$
- $\text{DAS28-CRP} = 0.56 \times \text{TJC28} + 0.28 \times \text{SJC28} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$

Резултатът, получен от тези индекси, класифицира болните в 4 групи спрямо болестната активност: При стойности ≤ 2.6 Ремисия; 2.6–3.2 Ниска болестна активност; >3.2 –5.1 Умерена активност; ≥ 5.2 Висока активност. Индексите DAS28-ESR и DAS28-CRP се използват рутинно както в клиничната практика, така и в клинични проучвания. Те позволяват проследяване на динамиката на болестната активност във времето и позволяват да се прилага treat to target подходът в клиничната практика. Трябва да се има предвид, че двата композитни маркера дават информация, която не е взаимозаменяема [Shivacheva TK. Folia Med (Plovdiv). 2020;62:46–51.]. Изчисленията в настоящото изследване бяха извършвани чрез валидирани електронни калкулатори, достъпни през специализирани платформи (напр. EULAR DAS28 calculator).

5.3.2. Клиничен индекс на болестна активност (CDAI)

Клиничният индекс на болестна активност (CDAI) представлява валидиран композитен индекс, използван за количествена оценка на болестната активност при пациенти с РА. Предимството на този индекс е, че се базира изцяло на клинични параметри, без необходимост от лабораторни изследвания, което го прави изключително подходящ за рутинна клинична практика и амбулаторни условия.

Компоненти на CDAI:

1. Брой болезнени стави (TJC28) – от 28 оценявани стави
2. Брой оточни стави (SJC28) – от същите 28 стави
3. Оценка на болестната активност от лекаря – скала от 0 до 10
4. Оценка на болестната активност от пациента – скала от 0 до 10.

Изчислява се по следната формула: $CDAI = TJC28 + SJC28 + PGA + Physician\ Global$. Крайната стойност на индекса представлява сбор от четирите параметъра, като минималната стойност е 0 (липса на активност), а максималната теоретична стойност е 76. Спрямо стойността CDAI определя четири нива на активност: Ремисия при ≤ 2.8 ; Ниска активност >2.8 –10; Умерена активност >10 –22; Висока активност >22 . CDAI е особено полезен инструмент в ситуации, когато липсва лабораторен достъп (напр. CRP, ESR), освен това не се използва сложна формула за изчисляване на индекса, улесняващо неговото приложение. Трябва да се има предвид, че отсъствието на маркер на възпалението има своите предимства при пациенти, лекувани с антицитокинови средства [Koh JH et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022;14.].

5.4. Оценка на сърдечно-съдовия риск чрез Framingham Risk Score (FRS)

Framingham Risk Score (FRS) представлява широко прилаган и утвърден епидемиологичен инструмент за оценка на индивидуалния десетгодишен риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)[Wilson PWF et al. Circulation. 1998;97:1837–1847.]. Той е разработен на база данни от дългосрочното Framingham Heart Study[Sytkowski PA et al. N Engl J Med. 1990;322:1635–1641.].

FRS включва следните променливи:

- Пол (мъж/жена)
- Възраст
- Общо серумно холестеролно ниво (Total Cholesterol)
- Ниво на HDL холестерол (High-Density Lipoprotein)
- Систолчно артериално налягане (mmHg) – с отбелязване дали пациентът приема антихипертензивна терапия
- Тютюнопушене (да/не)
- Диабет (да/не).

Изчисление и интерпретация:

Оценката се извършва чрез различни формули при мъже и жени:

- При мъже: $L_{Men} = \beta \times \ln(\text{Age}) + \beta \times \ln(\text{Total cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{HDL cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{Systolic BP}) + \beta \times \text{Treated for blood pressure} + \beta \times \text{Smoker} + \beta \times \ln(\text{Age}) \times \ln(\text{Total cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{Age}) \times \text{Smoker} + \beta \times \ln(\text{Age}) \times \ln(\text{Age}) - 172.300168$
- При жени: $L_{Women} = \beta \times \ln(\text{Age}) + \beta \times \ln(\text{Total cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{HDL cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{Systolic BP}) + \beta \times \text{Treated for blood pressure} + \beta \times \text{Smoker} + \beta \times \ln(\text{Age}) \times \ln(\text{Total cholesterol}) + \beta \times \ln(\text{Age}) \times \text{Smoker} - 146.5933061$

Получената обща стойност се трансформира в процентен риск от сърдечно-съдово събитие (инфаркт на миокарда, коронарна смърт, инсулт и др.) в следващите 10 години. Разделя пациентите в три категории според нивото на риска: Нисък риск $FRS < 10\%$, умерен риск $FRS 10\text{--}20\%$, висок риск $FRS > 20\%$. При пациенти с РА рискът от сърдечно-

съдови инциденти е повишен поради системното възпаление, препоръчва се умножаване на крайния риск по фактор 1.5, съгласно препоръките на EULAR (European League Against Rheumatism) за отчитане на допълнителния риск, свързан с хроничното възпаление[Agca R et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:17–28.]. В рамките на настоящото изследване FRS се използва за количествена оценка на базовия сърдечно-съдов риск при включените пациенти, както и за анализ на евентуални корелации между кардиоваскуларния риск и маркерите на съдова дисфункция и болестна активност на ревматоидния артрит.

6. Серологични методи

6.1. Изследване на скорост на утаяване на еритроцитите (CUE, erythrocyte sedimentation rate, ESR)

Скоростта на утаяване на еритроцитите (erythrocyte sedimentation rate, ESR) представлява неспецифичен лабораторен показател за наличие на възпалителна активност в организма. Повишените стойности на ESR са често наблюдавани при системни автоимунни заболявания, включително ревматоиден артрит (РА), и се използват рутинно за оценка на болестната активност и проследяване на терапевтичния отговор.

Метод на измерване

В настоящото изследване ESR се измерва чрез автоматизиран метод с капилярна фотометрия (capillary photometry) [Jou JM et al. Int J Lab Hematol. 2011;33:125–132.]. Този метод е съвременна алтернатива на класическия метод на Вестергрен и се отличава с по-кратко време за анализ, по-висока прецизност и автоматизация на процеса.

- Принцип на метода: Кръвна проба, антикоагулирана с натриев цитрат, се поставя в специализирана капилярна система. Промените в оптичната плътност по дължината на капиляра се измерват фотометрично през определен интервал от време (обикновено 20–30 минути), като скоростта на утаяване се изчислява автоматично и се екстраполира към стойност, еквивалентна на 60 минути при метода на Вестергрен.
- Използван апарат: Sysmex 1000XN
- Референтни стойности:
 - За целите на настоящото изследване нормалният референтен диапазон за ESR е приет като 2–37 mm/h, съгласно указанията на лабораторията на УМБАЛ „Света Марина“.

Клинично значение

ESR е включен в изчисляването на индекса на болестна активност DAS28-ESR, който е един от основните композитни маркери, използвани в оценката на заболяването при пациенти с РА. Измерването на ESR чрез капилярна фотометрия в условията на рутинна

лабораторна практика осигурява бърза, надеждна и възпроизводима оценка на възпалителния статус.

6.2. Изследване на С-реактивен протеин (CRP)

С-реактивният протеин (CRP) е острофазов плазмен белтък, синтезиран основно от хепатоцитите в отговор на възпалителни стимули, като най-силен индуктор е интерлевкин-6 (IL-6)[Zhou HH et al. Front Immunol. 2024;15.]. CRP се използва рутинно в клиничната практика за оценка на степента на системно възпаление и намира широко приложение при проследяване на активността при възпалителни ревматологични заболявания, включително РА. В настоящото изследване серумната концентрация на CRP се определя чрез имунотурбидиметричен анализ, усилен с латекс (latex-enhanced immunoturbidimetric analysis). Беше използван автоматичен биохимичен анализатор ADVIA 1800 + IMMULITE 2000i. Този метод се основава на аглутинация между латексови микросфери, покрити с моноклонални антитела срещу човешки CRP, и наличния в пробата антиген (CRP).

- Принцип на метода: Формирането на имунни комплекси между анти-CRP антителата и CRP води до повишаване на мътноста (турбидитета) на пробата. Интензитетът на мътноста е правопропорционален на концентрацията на CRP и се отчита чрез фотометрично измерване при определена дължина на вълната.
- **Референтни стойности:**
 - 0–5.0mg/L.
 - Стойности над горната граница се считат за индикативни за наличието на възпалителен процес.
- **Предимства на метода:**
 - Висока чувствителност и специфичност.
 - Бързо време за анализ.
 - Автоматизирано изпълнение с минимален риск от човешка грешка.

Клинично значение

Изследването на CRP е ключов маркер за възпалителна активност при пациенти с РА и се използва при изчисляването на **индекса DAS28-CRP**, който е утвърден инструмент за обективна преценка на заболяването. В сравнение със скоростта на утаяване на

еритроцитите (ESR), CRP реагира по-бързо и по-динамично на промени в клиничното състояние, което го прави предпочитан маркер за проследяване на терапевтичния ефект и прогресията на заболяването.

6.3. Изследване на липиден профил

Липидният профил е стандартен лабораторен тестов панел, който оценява ключови параметри, свързани с мастния метаболизъм и риска от атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Измерването на серумните липиди е особено важно при пациенти с ревматоиден артрит (РА), при които хроничното възпаление и приложението на имunosupресивни медикаменти могат да повлияят липидния метаболизъм[Yan J et al. Front Immunol. 2023;14.].

Показатели, включени в липидния профил:

1. Общ холестерол (Total Cholesterol, TC)

- Отражава общото количество холестерол в кръвта, включително HDL, LDL и други липопротеинови фракции.
- *Референтни стойности:* < 5.2 mmol/L (оптимално).

2. Триглицериди (Triglycerides, TG)

- Основна форма на съхранение на мазнини в организма; повишени стойности се свързват с повишен сърдечно-съдов риск.
- *Референтни стойности:* <1.7 mmol/L.

3. Холестерол с висока плътност (High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)

- Наричан „добър“ холестерол, тъй като участва в обратния транспорт на холестерол и има протективна роля.
- *Референтни стойности:* >1.0 mmol/L при мъже и >1.3 mmol/L при жени.

4. Холестерол с ниска плътност (Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)

- Наричан „лош“ холестерол; повишените нива се свързват със повишен риск от атеросклероза.
- *Референтни стойности:* <3.0 mmol/L (при нисък до умерен сърдечно-съдов риск).

Методология

Анализите са проведени върху венозна кръвна проба, събрана след минимум 8–12 часа глад. Всички изследвания са извършени в клинична лаборатория при стандартни условия.

- **Метод на определяне:**

Количествата на общия холестерол, триглицеридите и HDL холестерола са определени с помощта на ензимни колориметрични **методи** (enzymatic colorimetric assays), използвайки автоматизирана биохимична апаратура:

Биохимичен анализатор ADVIA 1800.

Стойностите на LDL холестерола са изчислени чрез формулата на **Фридевалд** (когато TG<4.5 mmol/L):

$$LDL-C = TC - HDL-C - (2.2TG)$$

Клинично значение

Проследяването на липидния профил при пациенти с РА е от съществено значение за цялостната оценка на сърдечно-съдовия риск. Резултатите от липидния профил се използваха за изчисление на FRS. Получените резултати се използваха и за оценка как те се повлияни в трите изследвани групи: пациенти с РА, лекувани с Upadacitinib, с TNF инхибитор и при здравите контроли.

6.4. Изследване на нивата на асиметричен диметиларгинин (ADMA)

Концентрацията на ендегенния асиметричен диметиларгинин (ADMA) в серум и плазма бе определена чрез количествен имуноензимен анализ (ELISA), използвайки комплекта ADMA Fast ELISA (DLD Diagnostika GmbH, Германия). ADMA е ендегенен инхибитор на синтазата на азотен оксид (NO). ADMA потиска съдовото производство на NO при патологично повишени концентрации и при втареартериално приложение, предизвиква локална вазоконстрикция [Böger R. Cardiovasc Res. 2003;59(4):824–833.].

Принцип на метода:

ADMA Fast ELISA представлява конкурентен имуноензимен анализ, при който предварително ацилираният ADMA от пробите и N-ацил-ADMA, фиксиран върху микротитърната плака, се съревновават за свързване с ограничен брой антитела (rabbit anti-N-acyl-ADMA). След отмиване на несвързаните компоненти, откриването на комплекса се извършва чрез пероксидазно-свързан анти-заешки IgG антитела и

субстратна реакция с TMB, измервана на 450 nm. Количеството свързан антитяло-субстратен комплекс е обратнопропорционално на концентрацията на ADMA в пробата.

Подготовка на пробите:

- Използваха се серумни проби, съхранявани при -20°C до анализа.
- Преди анализа пробите бяха подложени на ацилация, включваща добавяне на буфер, реагент и реакция за 20 минути при стайна температура.
- За анализа се използваха по 25 μl от всяка обработена проба, прехвърлени в предварително покрити микротитърни ямки.

Калибрация и контрол:

- Използвани бяха шест стандарта с известна концентрация (0, 0.2, 0.45, 0.7, 1.0 и 3.0 $\mu\text{mol/l}$), както и два контролни серума.
- Получените оптични плътности се анализираха с помощта на четирипараметрична логистична регресия (4PL).
- Концентрациите на ADMA бяха изразени в $\mu\text{mol/l}$. При необходимост бе използван конверсионен фактор: $1 \mu\text{mol/l} = 202 \text{ ng/ml}$.

Характеристики на метода:

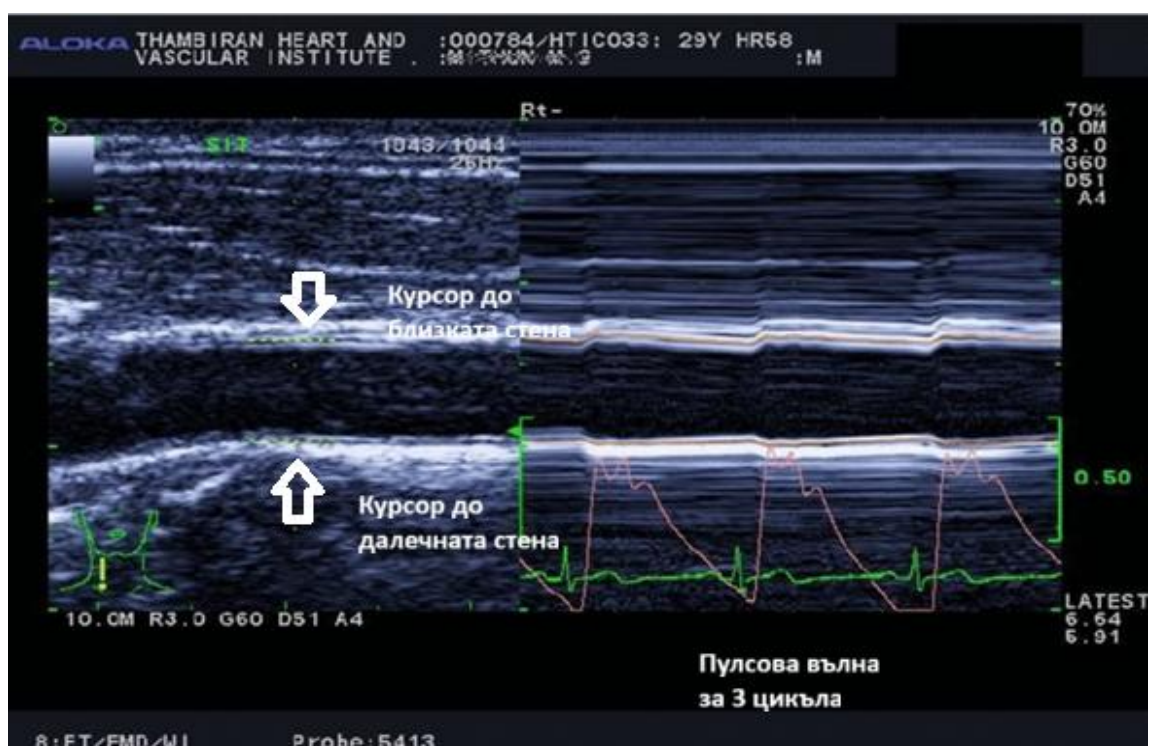
- Лимит на детекция: 0.03 $\mu\text{mol/l}$.
- Калибрационен обхват: 0.2 $\mu\text{mol/l}$ – 3.0 $\mu\text{mol/l}$
- Линеен обхват: до 1:6 разреждане с възстановяемост $>90\%$.
- Вътрешно- и междусерийна вариабилност: 4.3–9.6%.
- Специфичност: няма значимо кръстосано реагиране със структурно подобни аналози като SDMA, NMMA и аргинин.

Този анализ позволява чувствително и специфично измерване на ADMA, с ниска междусерийна вариабилност, наличие на контроли с известна концентрация на ADMA с оглед подобряване на надеждността на методиката. Бяха използвани два кита за изследването, като всеки позволяваше изследване на 80 проби (общо 160), поради това 51 проби се повториха, разделени поравно в трите изследвани групи, като се взе средната стойност при обработване на цялата информация.

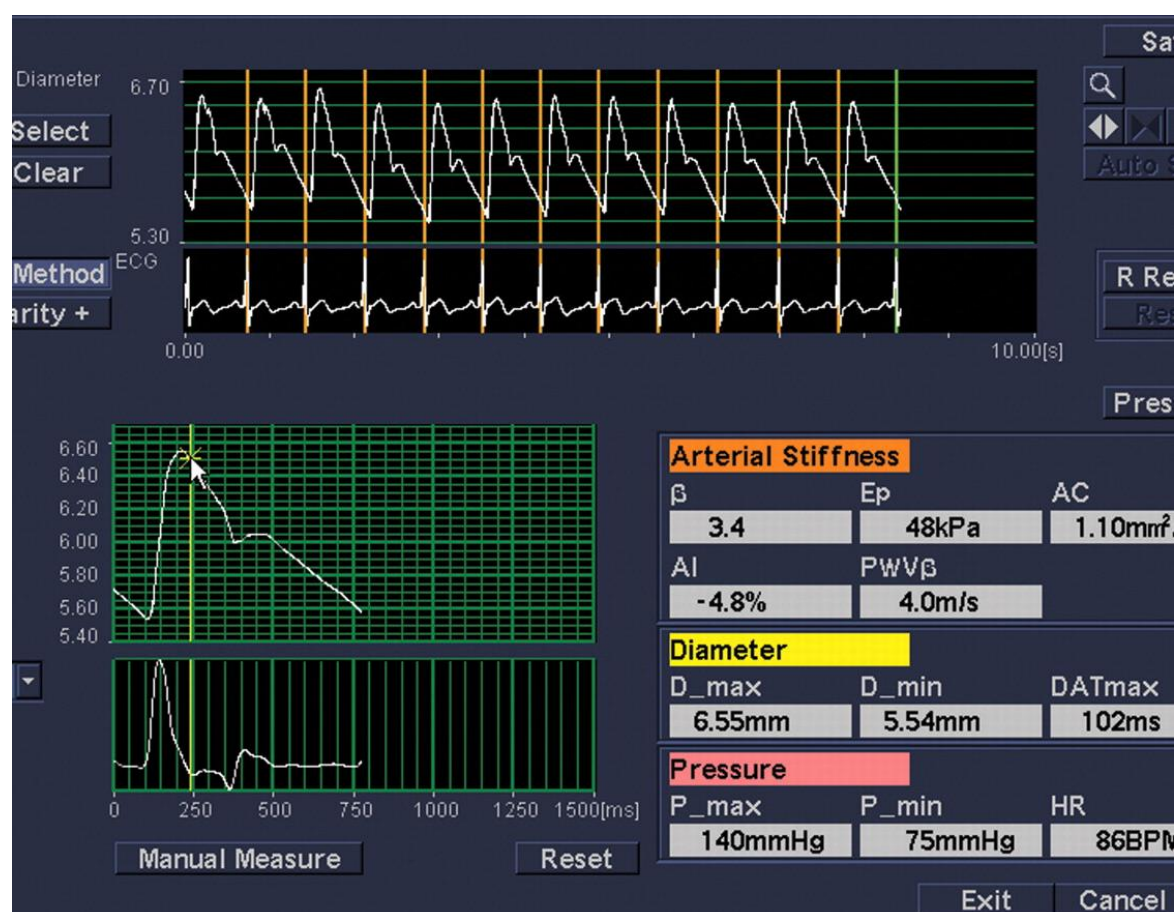
7. Оценка на артериална ригидност с Aloka ProSound Alpha 7

За оценка на артериалната ригидност при пациенти се използва ултразвуков доплеров апарат Aloka ProSound Alpha 7 с високочестотен линеен трансдюсер (12MHz), снабден със софтуер за автоматично изчисление на съдови хемодинамични параметри[Vriz O. et al. SAGE Open Med. 2013;1.]. Методиката позволява неинвазивно и прецизно определяне на съдовата еластичност и комплайънс чрез синхронизирано засичане на артериалната пулсова вълна и измерване на съдовия лумен в реално време. Използва се следният протокол за изследването:

- Измерванията се проведеха в сутрешните часове, след 12-часово гладуване и поне 10–15 минути физически и психоемоционален покой, в климатизирана зала с температура около 22°C.
- Пациентите се поставяха в легнало положение с ръце в покой, избягваше се и движение по време на изследването.
- Преди започването на изследването се проведе измерване на АН непосредствено преди изследването по гореописания начин.
- При болния се поставиха електроди за 3-канален периферен ЕКГ запис.
- Проведе се ултрасонография на дисталния сегмент на дясна обща каротидна артерия около 1 см преди бифуркацията. След визуализиране на артерията двете измерителни линии се поставят на външния и вътрешния контур на артерията на нивото на интимата.
- За провеждане на изследването са нужни поне 3 сърдечни цикъла, като за нашето проучване се правиха 10 цикъла, от които се избираха поне 5 с оглед по-точно измерване.



Фигура 1



Фигура 2

Следните хемодинамични и механични параметри на артериалната стена бяха изчислени автоматично от софтуера на апарата въз основа на динамични промени в артериалния диаметър и измереното артериално налягане:

7.1. Скорост на пулсовата вълна (Pulse Wave Velocity β , PWV β):

$$\text{PWV}\beta = \sqrt{(\beta \times P_{\min} / 2\rho)}$$

където:

- β — параметър на ригидност
- $P_{\min}$ — диастолно артериално налягане
- $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$ — плътност на кръвта.

Показател за скоростта, с която се разпространява пулсовата вълна по артерията – по-високи стойности се свързват с повишена съдова ригидност и сърдечно-съдов риск.

7.2. Бета-индекс на ригидност (β -stiffness index)

$$\beta = \ln(P_{\max} / P_{\min}) / ((D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min})$$

където:

- $P_{\max}$ — систолно артериално налягане
- $P_{\min}$ — диастолно артериално налягане
- $D_{\max}$ и $D_{\min}$ — максимален и минимален диаметър на артерията съответно.

Оценява чувствителността на артериалната стена към промените в кръвното налягане; по-високите стойности отразяват намалена съдова еластичност.

7.3. Аугментационен индекс (Augmentation Index, AIx):

$$\text{AIx} = (\Delta P / P) \times 100$$

където:

- ΔP — разлика между втора и първа систолна вълна (отразено налягане)
- P — пулсово налягане (разлика между систолно и диастолно налягане).

Измерва степента на отражение на пулсовата вълна; свързан е с артериално стареене и централно налягане.

7.4. Артериален комплайънс (Arterial Compliance, AC):

$$AC = \pi(D_{\max}^2 - D_{\min}^2) / 4(P_{\max} - P_{\min})$$

където:

$P_{\max}$ и $P_{\min}$ — максималното и минималното артериално налягане.

$D_{\max}$ и $D_{\min}$ — максималният и минималният артериален диаметър.

$4/\pi$ — константа осигурява коректна нормализация на съотношението.

Отразява способността на артерията да се разширява при повишаване на налягането – по-ниски стойности индикират по-твърда и по-малко еластична артерия.

7.5. Константа на еластична деформация (Elastic modulus, E_p):

$$E_p = (D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min} / (P_{\max} - P_{\min})$$

където:

- $D_{\max}$ и $D_{\min}$: Максимален и минимален диаметър на артерията.
- $P_{\max}$ и $P_{\min}$: Съответно систолично и диастолично артериално налягане.
- **Числителят** $(D_{\max} - D_{\min}) / D_{\min}$ отразява относителната промяна в диаметъра на съда – т.е. колко се разширява артерията по време на сърдечния цикъл.
- **Знаменателят** $(P_{\max} - P_{\min})$ представлява пулсовото налягане – движещата сила за артериалната дилатация.

Стойността на **E_p** показва колко налягане е необходимо, за да се предизвика определена степен на деформация на артерията. По-високи стойности на E_p означават по-ригидна съдова стена, която изисква по-голяма сила, за да се разтегне.

Тези параметри дават неинвазивна оценка на артериалната функция и могат да бъдат използвани за откриване на ранни съдови промени.

8. Статистически анализ

Статистическата обработка на събраните данни беше извършена с помощта на специализиран софтуер Jamovi, версия 2.6.23[<https://www.jamovi.org>. The jamovi project (2024). jamovi. (Version 2.6.23)]. Изборът на конкретни статистически методи бе съобразен с типа на променливите, разпределението на данните и броя на сравняваните групи. Целта на анализа бе да се идентифицират статистически и клинично значими

разлики между изследваните групи по отношение на демографски, клинични, лабораторни и съдови показатели.

8.1. Дескриптивна статистика

С цел предоставяне на базисна характеристика на изследваните данни беше приложен описателен статистически анализ, адаптиран към типа на променливите. За непрекъснати количествени променливи се изчисляваха средна стойност (Mean) – като централен измерител, стандартно отклонение, (SD) – като показател за дисперсия и вариабилност, минимални и максимални стойности – за представяне на разпределителния обхват и 95% доверителен интервал (Confidence Interval, CI) – за преценка на статистическата надеждност на средната стойност. За категориите променливи се използваха абсолютна честота (n) и относителна честота (%).

8.2. Сравнение между групи

За оценка на разликите между трите основни изследвани групи – пациенти на TNF инхибитори, upadacitinib и контролна група – по непрекъснати променливи (възраст, ИТМ, стойности на липиден профил, съдови показатели и др.), се приложи еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA). Преди извършване на ANOVA се проверява хомогенността на дисперсиите чрез теста на Levene. При статистически значим резултат ($p < 0.05$) от ANOVA, за установяване на двойните разлики между групите се използваха **пост-хок тестове**, като при хомогенност на дисперсиите се използва Tukey HSD, а при нарушена хомогенност се използва тестът на Games–Howell. За сравнение между две независими групи (напр. TNF инхибитори спрямо upadacitinib) изборът на метод зависи от нормалността на разпределението. При нормално разпределение се използва t-тест за независими извадки. При ненормално разпределение или при липса на хомогенност на дисперсиите се използва Mann-Whitney U тест като непараметрична алтернатива. Нормалността на разпределението се оцени чрез теста на Шапиро–Уилк (Shapiro–Wilk test) и чрез визуална проверка (Q-Q графики, хистограми). За анализ на категориите променливи (пол, тютюнопушене, предходна биологична терапия, съпътстваща терапия) бе използван хи-квадрат тест (χ^2). При малки очаквани честоти ($n < 5$) се използва тест на Фишър (Fisher's exact test). С цел по-дълбока интерпретация на статистически значимите разлики се изчислиха показатели за ефект (Effect Size). **При t-тест за независими извадки** се използва **Cohen's d**: $d \approx 0.2$ – малък ефект; $d \approx 0.5$ – умерен ефект; $d \geq 0.8$ – голям ефект. При Mann–Whitney U тест се използва рангова бисериална корелация (r): $r \approx 0.1$ –

слаб ефект; $r \approx 0.3$ – умерен ефект; $r \geq 0.5$ – силен ефект. В практиката се приема, че стойности, съответстващи на малък ефект, показват слаба клинична значимост, докато умерените и големите ефекти предполагат по-реални и осезаеми разлики между групите, които биха могли да окажат влияние върху клиничното поведение или избора на терапия. Изчисляването на ефектите позволява по-информирано заключение относно клиничната стойност на резултатите дори при липса на статистическа значимост.

8.3. Корелационен анализ

За оценка на взаимовръзките между количествени променливи в изследването бяха приложени два типа корелационни анализи в зависимост от характеристиките на данните. При данни с приблизително нормално разпределение беше използвана Пиърсънова корелация (Pearson r), която позволява да се измери линейната зависимост между две непрекъснати променливи. Стойностите на корелационния коефициент варират от -1 до $+1$, като стойности, близки до единицата, показват силна отрицателна или положителна линейна връзка, а стойности близки до нула – липса на такава. В случаите, когато променливите не следваха нормално разпределение или бяха представени в рангов мащаб, беше използвана Спирманова корелация (Spearman's ρ). Това е непараметричен метод, който измерва степента на монотонна зависимост между две променливи, без да предполага, че връзката е линейна. И тук корелационният коефициент варира между -1 и $+1$, като положителните стойности показват директна, а отрицателните – обратнопропорционална връзка. Този подход осигурява по-голяма гъвкавост при анализ на реални клинични данни, които често не отговарят на изискванията за нормалност.

8.4. Регресионен анализ

За оценка на връзката между вида на лечението и параметрите на артериалната ригидност и маркера за ендотелна дисфункция ADMA, бе приложен многовариантен линеен регресионен анализ. Извършените анализи целяха да изследват дали лечението с JAK инхибитор (упадацитиниб) или TNF инхибитор оказва значимо влияние върху показателите на артериалната ригидност и ендотелна дисфункция в сравнение със здрави контроли, както и дали тези параметри се повлияват от свързаните с болестта показатели. Лечебната група бе включена като категориална променлива (3 нива: упадацитиниб, TNF инхибитор, здрави контроли), като контролната група служеше за референтна категория в първия модел, а във втория модел TNF групата се използва като референтна. За всяка

зависима променлива – PWV (скорост на пулсовата вълна), β -индекс, AIx (%), артериален комплайънс (AC), еластичен модул (Er) и ADMA – бе изграден отделен регресионен модел. Изградиха се два регресионни модела. Първият регресионен модел включваше общите за трите групи показатели: възраст, пол, индекс на телесна маса, тютюнопушене, липиден профил. С първия модел беше проведено сравнение на двете лечебни групи с контролната група. Във втория модел бяха включени свързаните с болестта фактори: продължителност на заболяването, продължителност на лечението, приемани предишни биологични медикаменти, приемани кортикостероиди, СУЕ, ЦРП, индекси за болестна активност. С него се целеше сравнение на двете лечебни групи. Оцениха се регресионните коефициенти (β), стойностите на p , 95% доверителни интервали и коефициентът на детерминация (R^2). Проведена бе проверка на допусканията за линейно отклонение, хомоскедастичност и нормалност на остатъците.

8.5. Критерии за статистическа значимост

Във всички анализи границата на статистическа значимост е определена като $p < 0.05$. Използва се двустранно тестване (two-tailed tests). Стойностите на p се представят с точност до три знака след десетичната запетая. При $p < 0.001$ се отбелязва като $p < 0.001$.

IV. РЕЗУЛТАТИ

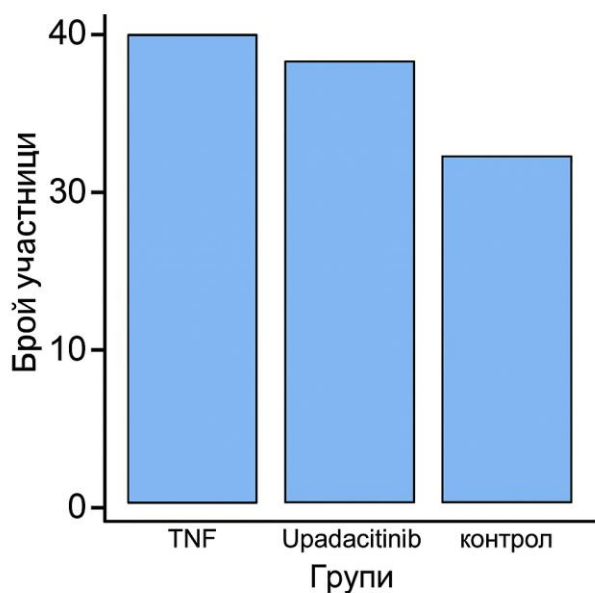
1. Общи характеристики на лечебните групи и контролите

1.1 Разпределение на пациентите в трите групи

Табл. 2

Група	N	%
TNF	41	37.6%
Uradacitinib	38	34.9%
Контролна	30	27.5%

Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор; n = брой участници; % = процент от общия брой участници.



Фиг. 3. Разпределение на пациентите в трите изследвани групи

1.2. Разпределение спрямо пол

Табл. 3

Група	Пол	Жени (n, %)	Мъже (n, %)	Общо (n, %)
TNF		33 (80.5%)	8 (19.5%)	41 (100.0%)
Uradacitinib		34 (89.5%)	4 (10.5%)	38 (100.0%)
Контролна		23 (76.7%)	7 (23.3%)	30 (100.0%)
Общо		90 (82.6%)	19 (17.4%)	109 (100.0%)

Забележка: $\chi^2=2.11$, $df=2$, $p=0.348$. TNF=група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор.

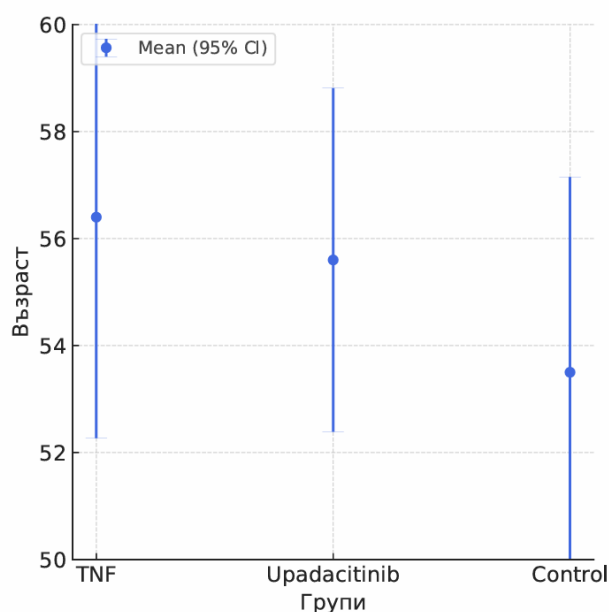
В групата с TNF инхибитори участват 41 души, от които 80.5% са жени (n=33) и 19.5% мъже (n=8). В групата, лекувана с Upadacitinib, жените съставляват 89.5% (n=34), а мъжете – 10.5% (n=4). При контролната група жените са 76.7% (n=23), а мъжете – 23.3% (n=7). Резултатите от χ^2 -теста не показват статистически значими разлики между групите по отношение на пола ($\chi^2=2.11$, $df=2$, $p=0.348$).

1.3. Възраст

Средната възраст на участниците в трите групи – лекувани с TNF инхибитори (n=41), с Upadacitinib (n=38) и контроли (n=30) – не се различава статистически значимо ($F=0.568$, $df=2$, $p=0.568$). Средната възраст е съответно 56.4 (SD=13.5), 55.6 (SD=10.1) и 53.5 години (SD=10.2), което показва хомогенност между групите по отношение на този демографски показател.

Табл. 4. Средна възраст на участниците по групи. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор

Показател	Група	N	Средна възраст	Стандартно отклонение	ANOVA (F/p)
Възраст	TNF	41	56.4	13.5	F = 0.568, df = 2, p = 0.568
	Upadacitinib	38	55.6	10.1	
	Контролна	30	53.5	10.2	



Фиг. 4. Средна възраст на участниците по групи. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор. CI: интервал на достоверност

1.4. Индекс на телесната маса(BMI)

Анализът на BMI с One-Way ANOVA test не показва статистически значими разлики между групите на пациентите, лекувани с TNF инхибитори (n=41), с Upadacitinib (n=38) и контролната група (n=30) ($F=0.103$, $df=2$, $p=0.903$). Пост-хок анализът по Tukey потвърди липсата на значими различия между която и да е от групите: TNF спрямо Upadacitinib (разлика=-0.179, $p=0.985$), TNF спрямо контрола (разлика=-0.522, $p=0.894$) и Upadacitinib спрямо контрола (разлика=-0.342, $p=0.954$).

Табл. 5. Среден индекс на телесна маса (ИТМ) и стандартно отклонение по групи.

Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор; BMI = индекс на телесна маса.

Показател	Група	N	Средна стойност (Ср. аритм.)	Стандартно отклонение	ANOVA (F/p)
BMI	TNF	41	25.5	4.25	$F = 0.103$, $df = 2$, $p = 0.903$
	Upadacitinib	38	25.7	4.92	
	Контролна	30	26.0	5.39	

Табл. 6. Tukey Post-Нос тест за сравнение между групите по индекс на телесна маса (BMI).

Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. BMI = индекс на телесна маса.**

Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	-0.179	-0.522
p-стойност	—	0.985	0.894
Upadacitinib – Средна разлика		—	-0.342
p-стойност		—	0.954
Control – Средна разлика			—
p-стойност			—

1.5. Тютюнопушене

Процентът на настоящи пушачи е най-висок в групата с Upadacitinib – 50.0% (n=19), следвана от TNF групата – 43.9% (n=18), а най-нисък е в контролната група – 33.3% (n=10). Непушачите представляват съответно 56.1% (TNF), 50.0% (Upadacitinib) и 66.7% (контроли). Разликите между групите не достигат статистическа значимост ($\chi^2=1.92$, $df=2$, $p=0.384$).

Табл. 7. Разпределение на участниците според настоящ статус на тютюнопушене.
Забележка: $\chi^2=1.92$, $df=2$, $p=0.384$. *TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор.*

Група	N	Не (n, %)	Да (n, %)	Общо (n, %)
TNF	41	23 (56.1%)	18 (43.9%)	41 (100.0%)
Upadacitinib	38	19 (50.0%)	19 (50.0%)	38 (100.0%)
Контролна	30	20 (66.7%)	10 (33.3%)	30 (100.0%)
Общо	109	62 (56.9%)	47 (43.1%)	109 (100.0%)

1.6. Липидни профили

При сравнителен анализ на липидния профил между трите групи – пациенти, лекувани с TNF инхибитори (n=41), с Upadacitinib (n=38) и контроли (n=30), се установиха статистически значими разлики в стойностите на общия холестерол, LDL и HDL, но не и при триглицеридите. По отношение на общия холестерол се отчете значим ефект на груповата принадлежност ($F=7.576$, $df=2$, $p=0.001$), като според Tukey пост-хок теста групата с Upadacitinib имаше значително по-високи стойности в сравнение с TNF (разлика=0.927, $p=0.002$) и контролната група (разлика=0.954, $p=0.004$), докато между TNF и контролите не бе установена значима разлика ($p=0.995$).

При LDL холестерола също се наблюдаваха значими разлики ($F=4.488$, $df=2$, $p=0.013$), като пациентите на Upadacitinib показаха значително по-високи стойности от тези на TNF (разлика=0.615, $p=0.028$) и контролите (разлика=0.651, $p=0.033$), без значима разлика между TNF и контролната група ($p=0.989$). Аналогично, стойностите на HDL се различаваха статистически значимо между групите ($F=3.979$, $df=2$, $p=0.022$), като Tukey анализът установи по-високи стойности в групата с Upadacitinib спрямо TNF (разлика=0.256, $p=0.049$) и контролите (разлика=0.287, $p=0.040$), без разлика между TNF и контроли ($p=0.961$).

По отношение на нивата на триглицеридите не бяха установени статистически значими разлики ($F=0.770$, $df=2$, $p=0.402$), а Games-Howell пост-хок тестът потвърди липсата на значими разлики между всички групови сравнения (всички $p>0.4$).

Табл. 8. Средни стойности и стандартни отклонения на липидните показатели по групи. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор.

Показател	Група	N	Средна стойност (Ср. аритм.)	Стандартно отклонение	ANOVA (F/p)
Общ холестерол (mmol/L)	TNF	41	5.35	1.093	F = 7.576, df = 2, p = 0.001
	Upadacitinib	38	6.28	1.207	
	Контролна	30	5.33	1.325	
LDL (mmol/L)	TNF	41	3.13	0.965	F = 4.488, df = 2, p = 0.013
	Upadacitinib	38	3.74	1.087	
	Контролна	30	3.09	1.106	
HDL (mmol/L)	TNF	41	1.57	0.513	F = 3.979, df = 2, p = 0.022
	Upadacitinib	38	1.83	0.427	
	Контролна	30	1.54	0.487	
Триглицериди (mmol/L)	TNF	41	1.31	0.538	F = 0.770, df = 2, p = 0.402
	Upadacitinib	38	1.51	0.866	
	Контролна	30	1.46	0.856	

Табл. 9. Tukey Post-Нос тест за сравнение между групите по общ холестерол. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001**

Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	-0.927**	0.027
p-стойност	—	0.002	0.995
Upadacitinib – Средна разлика		—	0.954**
p-стойност		—	0.004
Control – Средна разлика			—
p-стойност			—

Табл. 10. Tukey Post-Нос тест за сравнение между групите по LDL. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001**

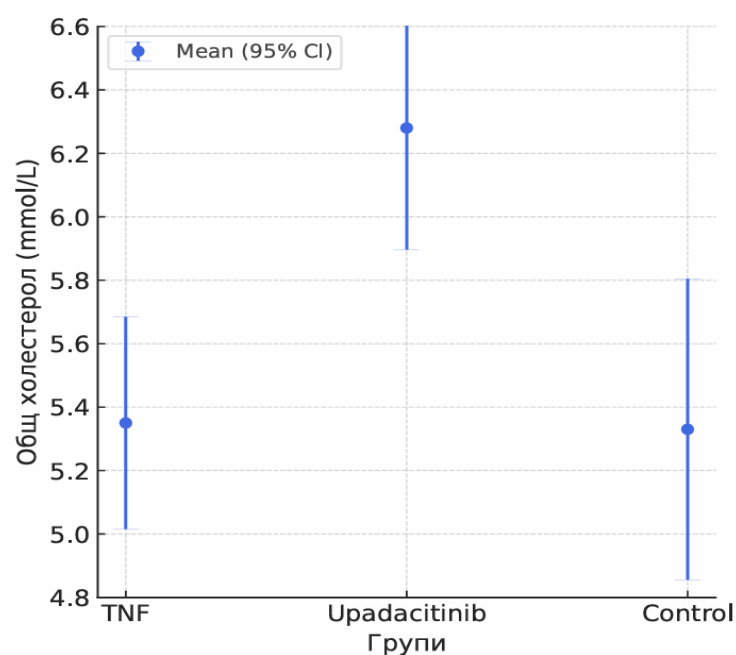
Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	-0.615*	0.036
p-стойност	—	0.028	0.989
Upadacitinib – Средна разлика		—	0.651*
p-стойност		—	0.033
Control – Средна разлика			—
p-стойност			—

Табл. 11. Tukey Post-Нос тест за сравнение между групите по HDL. Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$**

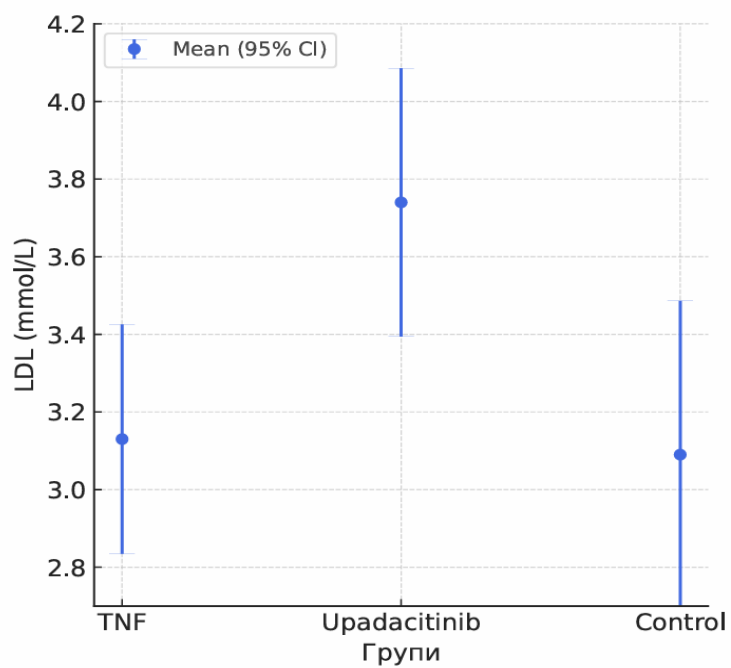
Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	-0.256*	0.031
р-стойност	—	0.049	0.961
Upadacitinib – Средна разлика		—	0.287*
р-стойност		—	0.040
Control – Средна разлика			—
р-стойност			—

Табл. 12. Games-Howell Post-Нос тест за сравнение между групите по триглицериди. Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$**

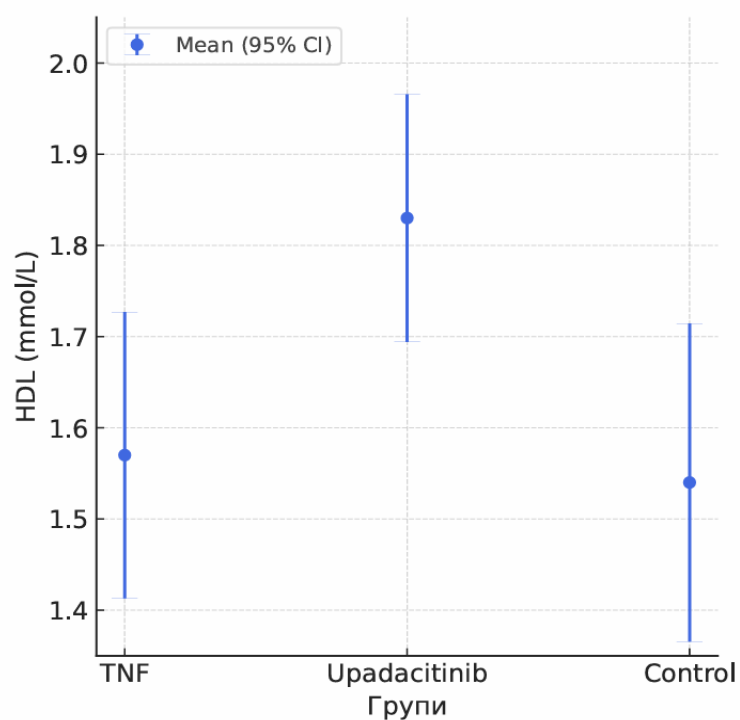
Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	-0.204	-0.152
р-стойност	—	0.432	0.672
Upadacitinib – Средна разлика		—	0.052
р-стойност		—	0.967
Control – Средна разлика			—
р-стойност			—



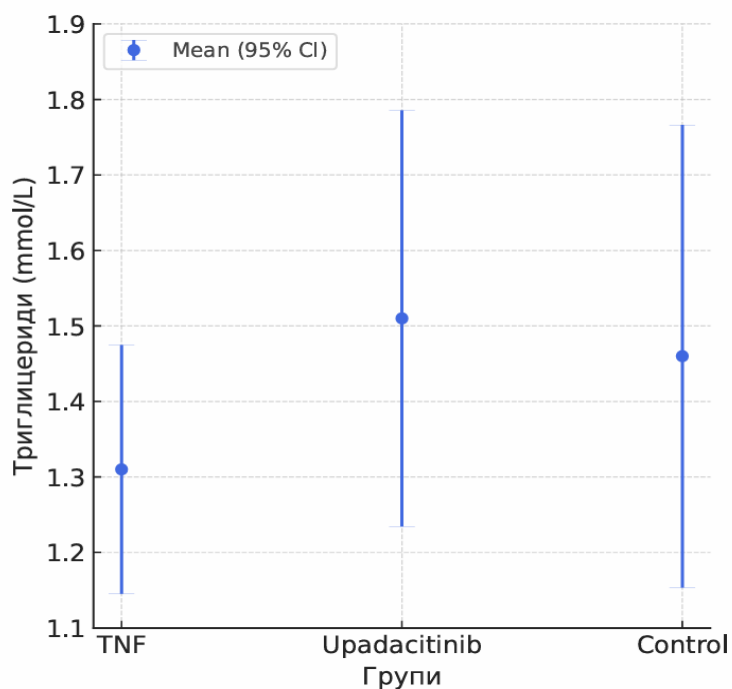
Фиг. 5. Сравнение на групите по общ холестерол. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор. CI: интервал на достоверност



Фиг. 6. Сравнение на групите по LDL. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор. CI: интервал на достоверност



Фиг. 7. Сравнение на групите по HDL. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор. CI: интервал на достоверност



Фиг. 8. Сравнение на групите по стойност на триглицеридите. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор. CI: интервал на достоверност

1.7. Оценка на сърдечно-съдовия риск чрез Framingham Risk Score (FRS)

Средната стойност на Framingham риска за миокарден инфаркт или смърт в 10-годишен период е била сходна между трите групи: 4.39% (SD=4.99) при пациентите, лекувани с TNF инхибитори, 4.26% (SD=4.10) в групата с upadacitinib и 3.93% (SD=4.09) при контролните участници. Резултатите от еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA) показват, че няма статистически значими разлики между групите ($F=0.09$, $df=2$, $p=0.91$)

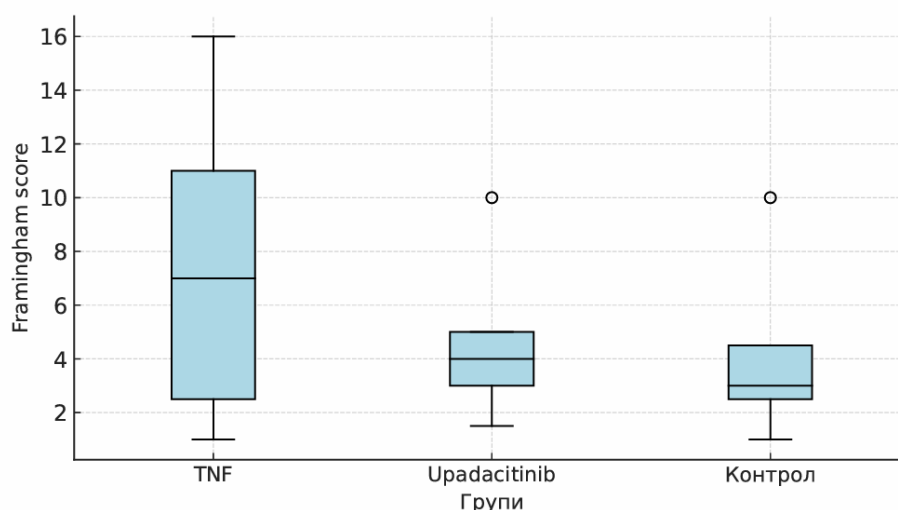
Табл. 13. Средни стойности на 10-годишния риск от миокарден инфаркт или смърт според Framingham score по групи. Забележка: TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор; МИ = миокарден инфаркт.

Показател	Група	N	Средна стойност (Ср. аритм.)	Стандартно отклонение	ANOVA (F/p)
Framingham score – 10-годишен риск от МИ или смърт (%)	TNF	41	4.39	4.99	F = 0.09, df = 2, p = 0.912
	Upadacitinib	38	4.26	4.10	
	Контролна	30	3.93	4.09	

Резултатите от Tukey Post-Нос теста показват, че няма статистически значими разлики в 10-годишния Framingham риск за миокарден инфаркт или смърт между всяка от групите. Разликите между групите са както следва: между група 1 (TNF) и група 2 (Upadacitinib) – средната разлика е 0.122 ($p=0.992$), между група 1 и група 3 (Control) – средната разлика е 0.452 ($p=0.906$), и между група 2 и група 3 – средната разлика е 0.330 ($p=0.951$).

Табл. 14. Tukey Post-Нос тест за сравнение между групите по Framingham score (10-годишен риск от МИ или смърт). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. TNF = група с инхибитори на туморния некротизиращ фактор; МИ = миокарден инфаркт.**

Сравнение	TNF	Upadacitinib	Control
TNF – Средна разлика	—	0.122	0.452
p-стойност	—	0.992	0.906
Upadacitinib – Средна разлика		—	0.330
p-стойност		—	0.951
Control – Средна разлика			—
p-стойност			—



Фиг. 9. Сравнение между групите по Framingham score (10-годишен риск от МИ или смърт)

2. Показатели, свързани с болестта

2.1. Продължителност на болестта, продължителност на лечението и предишни биологични терапии

При сравнителен анализ между групите, лекувани с TNF инхибитори и упадацитиниб, с помощта на Mann-Whitney U тест, не бяха установени статистически значими разлики по отношение на продължителността на заболяването (TNF: $M=11.81$ години, $SD=7.15$; упадацитиниб: $M=11.53$ години, $SD=7.44$; $U=760$, $p=0.856$), като ефектът на сравнението

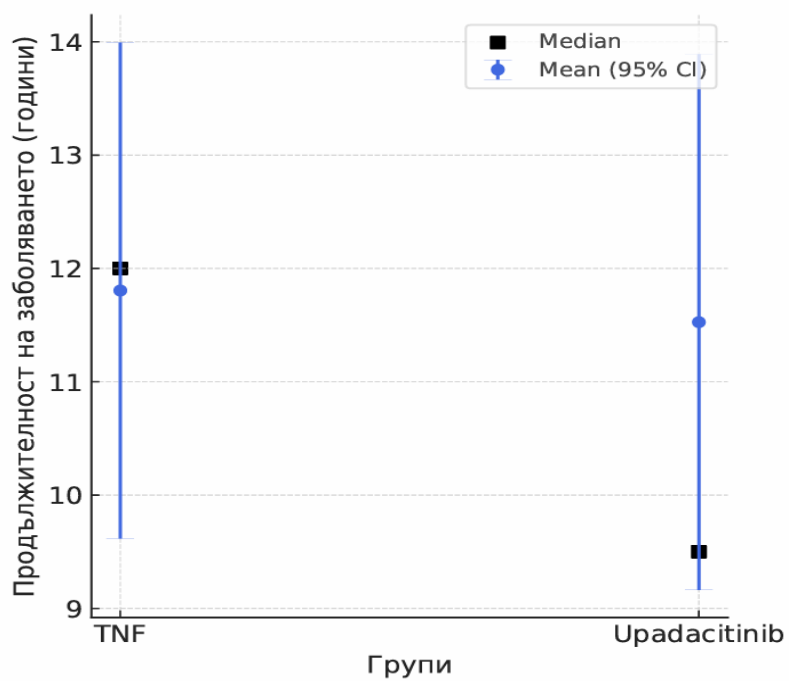
беше малък ($r = -0.0244$) За сметка на това пациентите в групата на упадацитиниб имаха значително по-малка продължителност на прием на медикамента спрямо тези, приемали TNF инхибитори (TNF: $M=5.336$ години, $SD=4.00$; упадацитиниб: $M=2.07$ години, $SD=2.00$; $U=442$, $p<0.001$), като ефектът на сравнението беше умерен ($r=0.4332$). Тази разлика в групите се дължи на това, че TNF инхибиторите са по-стар и установен медикамент, използван от по-дълго време в българската ревматологична практика, а упадацитиниб се използва от 2019 г. Освен това броят на предходно прилаганите биологични средства беше значително по-висок в групата с упадацитиниб ($M=0.74$, $SD=0.95$) в сравнение с групата с TNF инхибитори ($M=0.37$, $SD=0.73$; $U=575$, $p=0.020$, $\chi^2=10.2$, $df=4$, $p=0.037$), като ефектът е умерен ($r=0.2625$), което предполага, че пациентите, получаващи упадацитиниб, са имали по-богата история на предходни биологични терапии. Също така може да се предположи, че пациентите, лекувани с упадацитиниб, са имали по-агресивен ход на заболяването, изискващ смяна на използваните имуносупресори.

Табл. 15. Сравнение на продължителността на заболяването, лечението и предходните биологични терапии между групите (Mann–Whitney U тест)

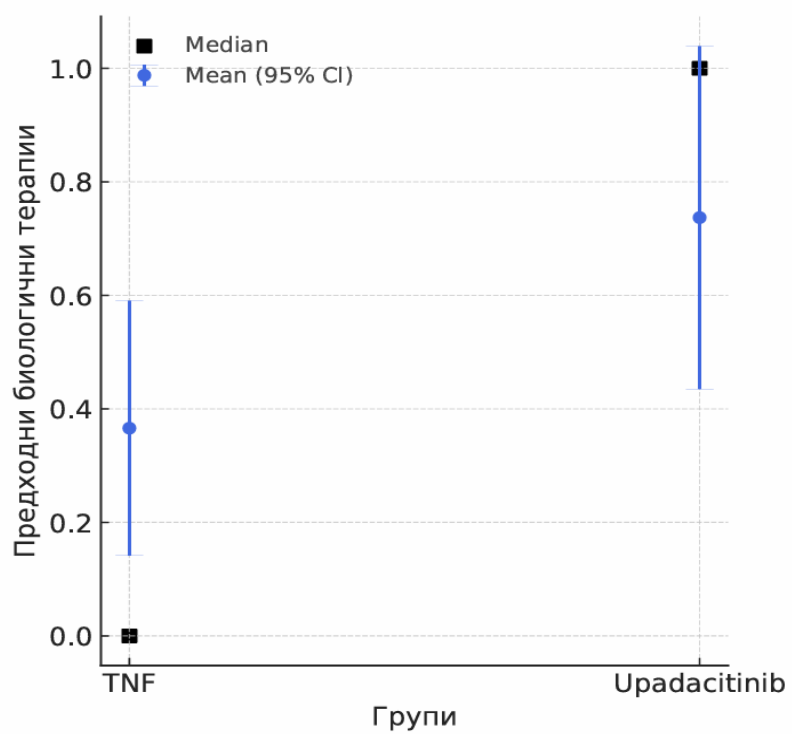
Показател	Група	N	Средна стойност	SD	Mann–Whitney U / p	Ефект (Rank biserial correlation)
Продължителност на заболяването (години)	TNF	41	11.81	7.15	U = 760, p = 0.856	-0.024
	Upadacitinib	38	11.53	7.44		
Продължителност на лечението (години)	TNF	41	5.34	4.00	U = 442, p < 0.001	0.433
	Upadacitinib	38	2.07	2.00		
Брой предходни биологични терапии	TNF	41	0.37	0.73	U = 575, p = 0.020	0.263
	Upadacitinib	38	0.74	0.95		

Табл. 16. Разпределение на пациентите според броя на предходните биологични терапии (χ^2 тест). Забележка: $\chi^2=10.2$, $df=4$, $p=0.037$

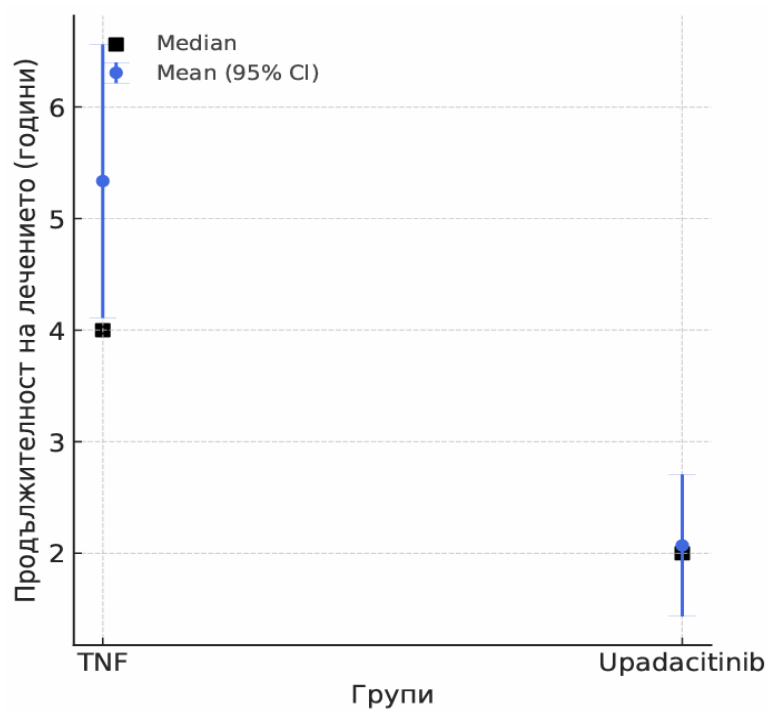
Група	0	1	2	3	4	Общо
TNF	31 (75.6%)	6 (14.6%)	3 (7.3%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	41 (100%)
Upadacitinib	18 (47.4%)	16 (42.1%)	1 (2.6%)	2 (5.3%)	1 (2.6%)	38 (100%)
Общо	49 (62.0%)	22 (27.8%)	4 (5.1%)	3 (3.8%)	1 (1.3%)	79 (100%)



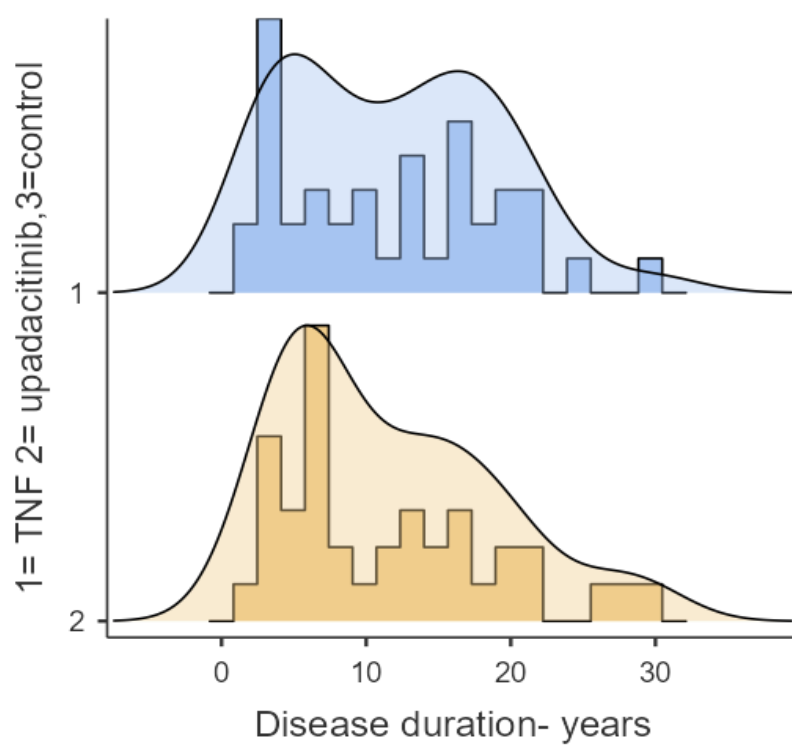
Фиг. 10. Сравнение на продължителността на заболяването



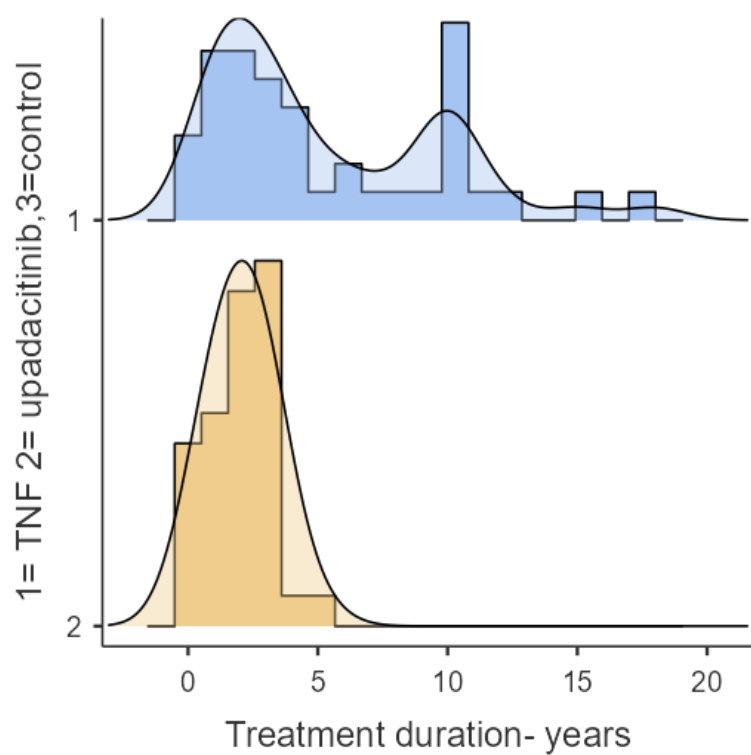
Фиг. 11. Сравнение на използваните предходни биологични терапии



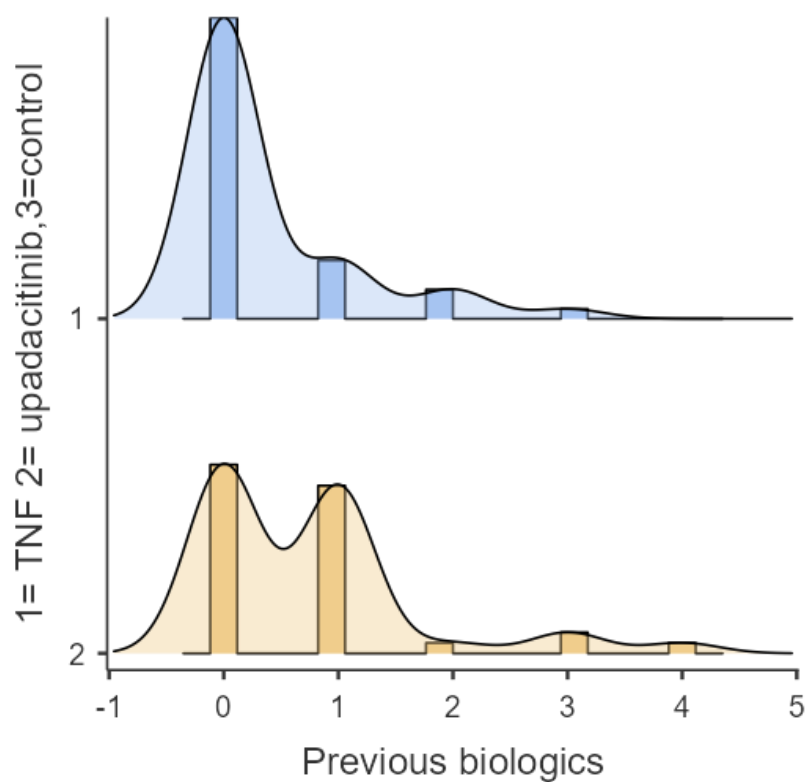
Фиг. 12. Продължителност на лечението



Фиг. 13. Хистограма на продължителността на болестта в години



Фиг. 14. Хистограма на продължителността на лечението



Фиг. 15. Хистограма на предишните биологични лечения

2.2. Прием на кортикостероиди и синтетични болестопроменящи антиревматични средства

Двете лечебни групи не се различаваха значително по дозата на приеманите кортикостероиди, изразена в преднизолонов еквивалент (TNF: $M=1.31$ mg, $SD=2.96$; упадацитиниб: $M=1.65$ mg, $SD=2.68$; $U=709$, $p=0.379$), и ефектът на сравнението беше нисък ($r=0.0899$).

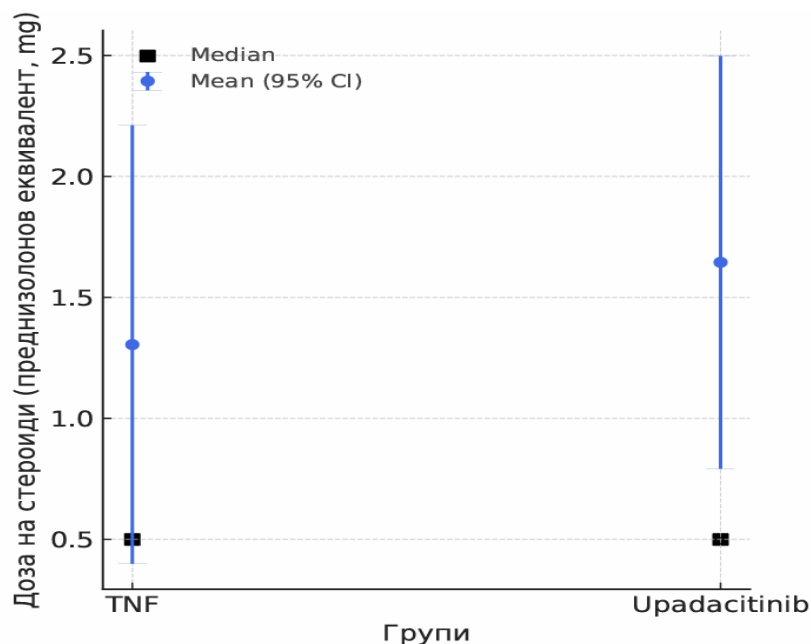
Разликите между приема на синтетични болестопроменящи средства между двете групи беше статистически значима ($\chi^2=19.2$, $df=4$, $p<0.001$). При TNF групата най-често използваният съпътстващ медикамент е метотрексат (MTX) – 53.7% ($n=22$), следван от пациенти без съпътстваща терапия – 41.5% ($n=17$). Малък дял от пациентите приемат азатиоприн (AZA) – 4.9% ($n=2$). В групата с Upadacitinib повечето пациенти не използват съпътстваща терапия (78.9%, $n=30$), а останалите приемат MTX – 13.2% ($n=5$), HCQ – 5.3% ($n=2$) и AZA – 2.6% ($n=1$). Тези резултати подчертават различния терапевтичен подход между групите, като при Upadacitinib се наблюдава по-честа монотерапия. Най-вероятно този подход е диктуван от ефективността на упадацитиниб като монотерапия и препоръките на ЕУЛАР за използване на JAK инхибитори при непоносимост към метотрексат.

Табл. 17. Средна доза на кортикостероиди (преднизолонов еквивалент) – сравнение между групите (Mann–Whitney U тест)

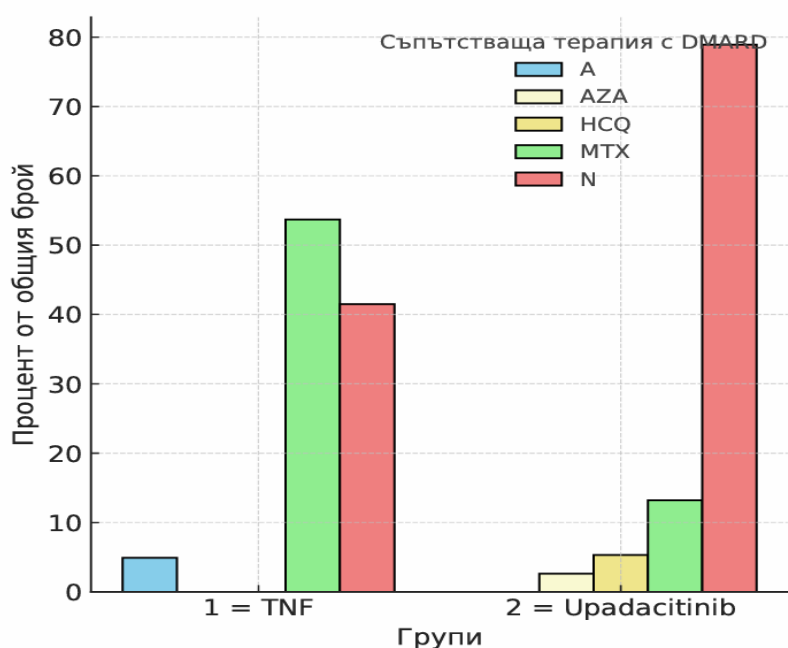
Показател	Група	N	Средна стойност	SD	Mann–Whitney U / p	Ефект (Rank biserial correlation)
Доза на стероиди (преднизолонов еквивалент, mg)	TNF	41	1.31	2.96	$U = 709$, $p = 0.379$	0.090
	Upadacitinib	38	1.65	2.68		

Табл. 18. Разпределение на пациентите според съпътстващата терапия с DMARD (χ^2 тест). Забележка: DMARD = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; A = Leflunomide; AZA = Azathioprine; HCQ = Hydroxychloroquine; MTX = Methotrexate; N = None $\chi^2=19.2$, $df=4$, $p<0.001$

Група	A	AZA	HCQ	MTX	N	Общо
TNF	$n = 2$	0	0	22	17	41
	4.9%	0.0%	0.0%	53.7%	41.5%	100.0%
Upadacitinib	$n = 0$	1	2	5	30	38
	0.0%	2.6%	5.3%	13.2%	78.9%	100.0%
Общо	$n = 2$	1	2	27	47	79
	2.5%	1.3%	2.5%	34.2%	59.5%	100.0%



Фиг. 16. Стероидна доза в преднизолонов еквивалент



Фиг. 17. Разпределение на пациентите според съпътстващата терапия с DMARD.

Забележка: DMARD = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; A = Leflunomide; AZA = Azathioprine; HCQ = Hydroxychloroquine; MTX = Methotrexate; N = None.

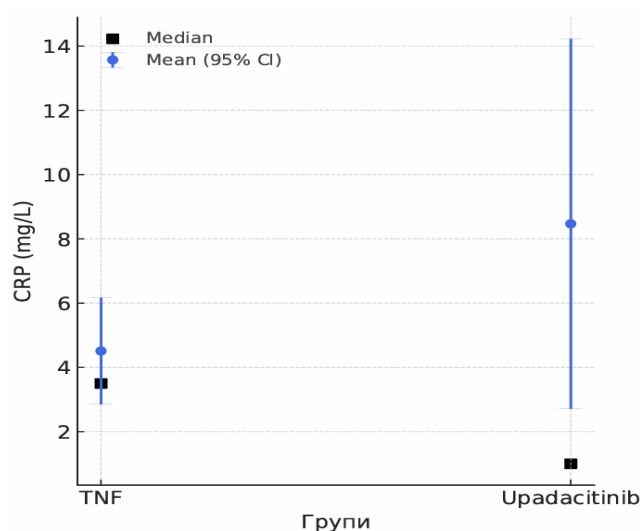
2.3. Нива на СУЕ и ЦРП в изследваните групи

Сравнението между групите, лекувани с TNF инхибитори и упадацитиниб, по отношение на лабораторните маркери за възпаление не показва статистически значими разлики. По отношение на стойностите на С-реактивния протеин (CRP) групата с TNF инхибитори имаше средна стойност от 4.51 mg/L (SD=5.42), докато при упадацитиниб

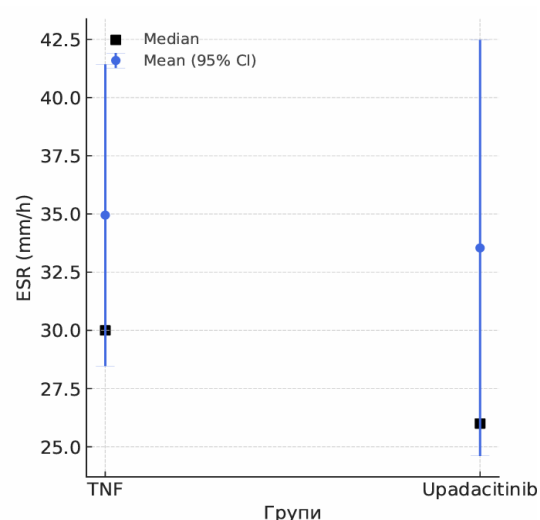
средната стойност беше по-висока – 8.47 mg/L (SD=18.1), но разликата не достигна статистическа значимост ($U=618$, $p=0.114$). Ефектът е малък ($r=-0.207$). Аналогично, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) беше сходна между групите (TNF: $M=34.95$ mm/h, $SD=21.16$; упадацитиниб: $M=33.54$ mm/h, $SD=28.1$), без статистически значима разлика ($U=692$, $p=0.393$) и със слаб ефект ($r=-0.112$).

Табл. 19. Сравнение на възпалителните маркери (CRP и ESR) между групите (Mann–Whitney U тест)

Показател	Група	N	Средна стойност	SD	Mann–Whitney U / p	Ефект (Rank biserial correlation)
CRP (mg/L)	TNF	41	4.51	5.42	$U = 618$, $p = 0.114$	-0.207
	Upadacitinib	38	8.47	18.1		
ESR (mm/h)	TNF	41	34.95	21.16	$U = 692$, $p = 0.393$	-0.112
	Upadacitinib	38	33.54	28.1		



Фиг. 18. Сравнение спрямо CRP



Фиг. 19. Сравнение спрямо ESR

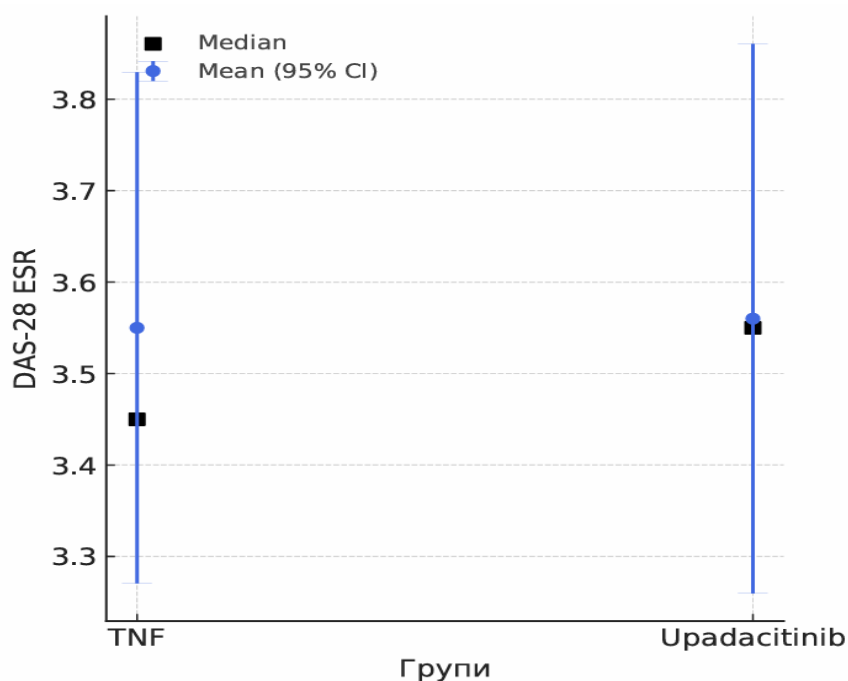
2.4. Композитни индекси за болестна активност

Сравнителният анализ между групите, лекувани с TNF инхибитори и упадацитиниб, не разкри статистически значими разлики по отношение на показателите за болестна активност. Средните стойности на индекса DAS28-ESR бяха практически идентични (TNF: $M=3.55$, $SD=0.91$; упадацитиниб: $M=3.56$, $SD=0.95$), като t-тестът показва липса на значима разлика ($t=-0.0865$, $p=0.931$) и пренебрежим ефект (Cohen's $d=-0.0195$). Подобно, резултатите за DAS28-CRP не показаха съществена разлика между двете групи

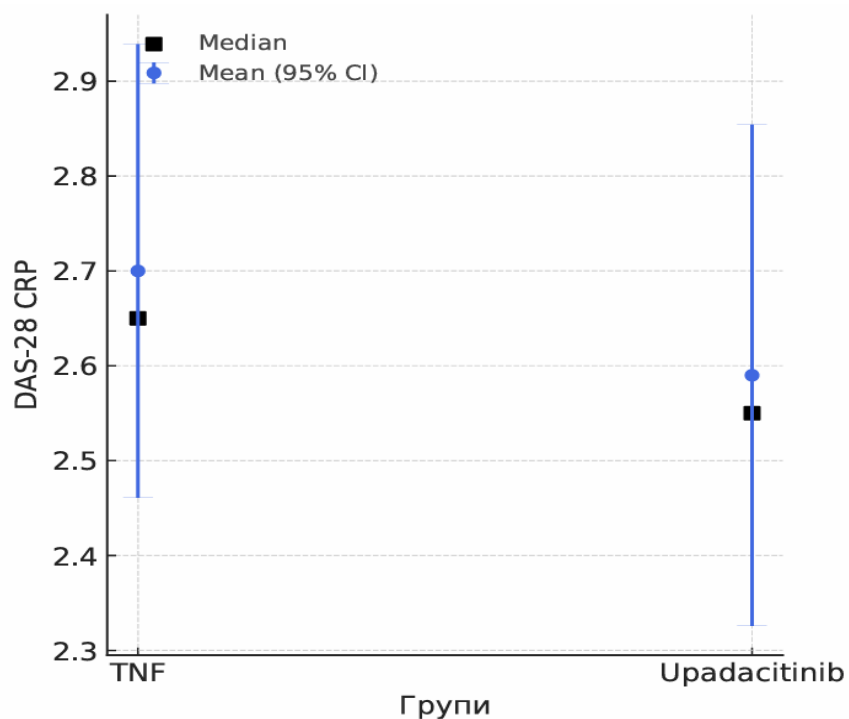
(TNF: $M=2.70$, $SD=0.78$; упадацитиниб: $M=2.59$, $SD=0.83$; $U=686$, $p=0.361$), със слаб ефект ($r=-0.1200$). По отношение на CDAI, въпреки малко по-високата средна стойност в групата с упадацитиниб ($M=10.47$, $SD=6.06$) спрямо тази с TNF инхибитори ($M=8.91$, $SD=5.59$), разликата не достигна статистическа значимост ($U=678$, $p=0.323$), като и тук ефектът е слаб ($r=0.1297$).

Табл. 20. Сравнение на индексите за активност на заболяването между групите (t-тест и Mann–Whitney U тест)

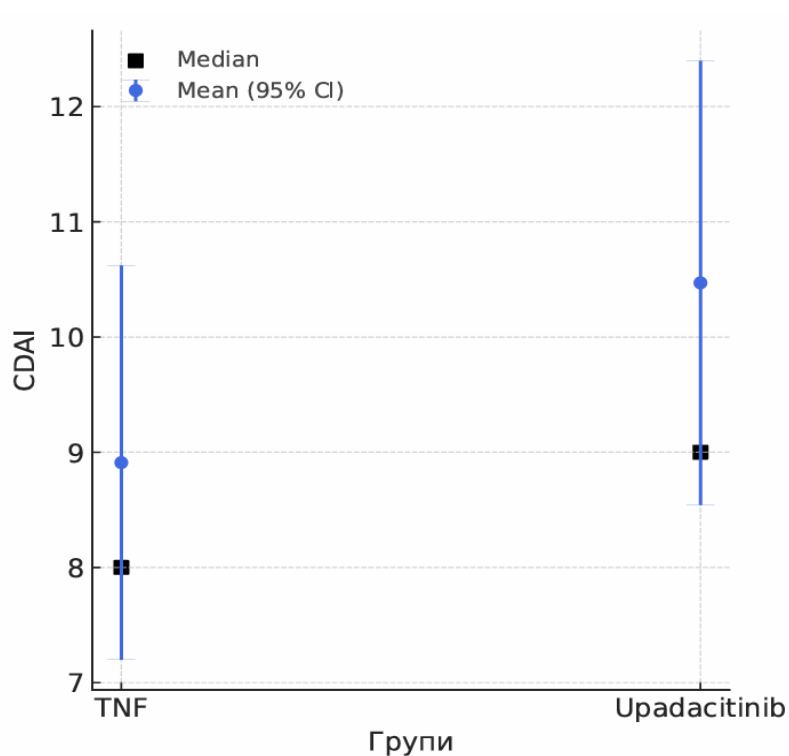
Показател	Група	N	Средна стойност	SD	t-тест / Mann–Whitney U / p	Ефект (Cohen's d / Rank biserial correlation)
DAS28-ESR	TNF	41	3.55	0.913	$t = -0.0865$, $p = 0.931$	$d = -0.020$
	Upadacitinib	38	3.56	0.945		
DAS28-CRP	TNF	41	2.70	0.781	$U = 686$, $p = 0.361$	$r = -0.120$
	Upadacitinib	38	2.59	0.831		
CDAI	TNF	41	8.91	5.592	$U = 678$, $p = 0.323$	$r = 0.130$
	Upadacitinib	38	10.47	6.062		



Фиг. 20. Сравнение спрямо DAS28-ESR



Фиг. 21. Сравнение спрямо DAS28-CRP



Фиг. 22. Сравнение спрямо CDAI

2.5. Ехографски показатели за артериална ригидност и ADMA

При анализа на ехографските показатели между трите изследвани групи – пациенти, лекувани с TNF инхибитори (n=41), с Upadacitinib (n=38) и контролна група (n=30), чрез

еднопосочен дисперсионен анализ (ANOVA) се установиха статистически значими разлики при два показателя: артериален комплайънс (АС) и еластичен модул (ЕР). За АС се наблюдава значим ефект на груповата принадлежност ($F=3.888$, $df=2$, $p=0.023$), като пост-хок анализът по Tukey разкри статистически значима разлика между групата с Upadacitinib и контролната група (разлика=-0.208, $p=0.020$), докато разликите между TNF и останалите групи не достигат статистическа значимост (TNF vs. Upadacitinib: $p=0.710$; TNF vs. Контрол: $p=0.110$). При ЕР също бе установена значима разлика между групите ($F=4.331$, $df=2$, $p=0.017$), като Games-Howell пост-хок тестът показва значима разлика между групата с Upadacitinib и контролната (разлика=36.1, $p=0.017$), без значими разлики между TNF и останалите групи (TNF vs. Upadacitinib: $p=0.529$; TNF vs. Контрол: $p=0.340$).

Макар ANOVA анализът за скорост на пулсовата вълна (PWV) да не достигна статистическа значимост ($F=2.594$, $df=2$, $p=0.07$), пост-хок анализът по Tukey показва гранична разлика между групата с Upadacitinib и контролната група (разлика=0.932, $p=0.063$), която може да се интерпретира като тенденция. Разликите между останалите групи не бяха статистически значими (TNF vs. Upadacitinib: $p=0.552$; TNF vs. Контрол: $p=0.378$). За останалите показатели – индекс на аугментация (AI) ($F=2.096$, $df=2$, $p=0.131$), артериална ригидност (Beta-stiffness) ($F=1.446$, $df=2$, $p=0.240$) и концентрации на ADMA ($F=0.432$, $df=2$, $p=0.651$) – не бяха установени статистически значими разлики между трите групи.

Табл. 11. Сравнение на параметрите на артериалната ригидност между изследваните групи (ANOVA тест). Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; АС – артериален комплайънс; ЕР – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	Група	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	ANOVA F / p
PWV (m/s)	TNF	41	6.417	2.013	$F = 2.594$, $df = 2$, $p = 0.070$
	Upadacitinib	38	6.811	1.726	
	Control	30	5.878	0.936	
AI (%)	TNF	41	19.390	14.249	$F = 2.096$, $df = 2$, $p = 0.131$
	Upadacitinib	38	25.574	18.979	
	Control	30	18.333	9.694	
β -stiffness	TNF	41	8.720	7.232	$F = 1.446$, $df = 2$, $p = 0.240$
	Upadacitinib	38	9.511	4.482	
	Control	30	7.280	2.973	

AC (mm/kPa)	TNF	41	0.708	0.273	F = 3.888, df = 2, p = 0.023
	Upadacitinib	38	0.652	0.319	
	Control	30	0.861	0.354	
EP (kPa)	TNF	41	113.024	74.803	F = 4.331, df = 2, p = 0.017
	Upadacitinib	38	130.421	68.377	
	Control	30	94.367	33.450	
ADMA (μmol/L)	TNF	41	0.795	0.256	F = 0.432, df = 2, p = 0.651
	Upadacitinib	38	0.744	0.214	
	Control	30	0.772	0.262	

Табл. 22. Tukey Post-Hoc тест за сравнение на артериалния комплайънс (АС, mm/kPa) между групите. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001.**

	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = 0.0557 p = 0.710	Mean diff. = -0.153 p = 0.110
Upadacitinib			Mean diff. = -0.208* p = 0.020
Control			

Табл. 23. Tukey Post-Hoc тест за сравнение на скоростта на пулсовата вълна (PWV, m/s) между групите. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001.**

	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = -0.393 p = 0.552	Mean diff. = 0.539 p = 0.378
Upadacitinib			Mean diff. = 0.932 p = 0.063
Control			

Табл. 24. Games–Howell Post-Hoc тест за сравнение на индекса на аугментация (AI, %) между групите. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001.**

	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = -6.18 p = 0.241	Mean diff. = 1.06 p = 0.927
Upadacitinib			Mean diff. = 7.24 p = 0.112
Control			

Табл. 25. Tukey Post-Hoc тест за сравнение на бета-коефициента на ригидност (β-stiffness) между групите. Забележка: *p* < .05, **p < .01, ***p*** < .001.**

	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = -0.791 p = 0.793	Mean diff. = 1.44 p = 0.510
Upadacitinib			Mean diff. = 2.23 p = 0.213

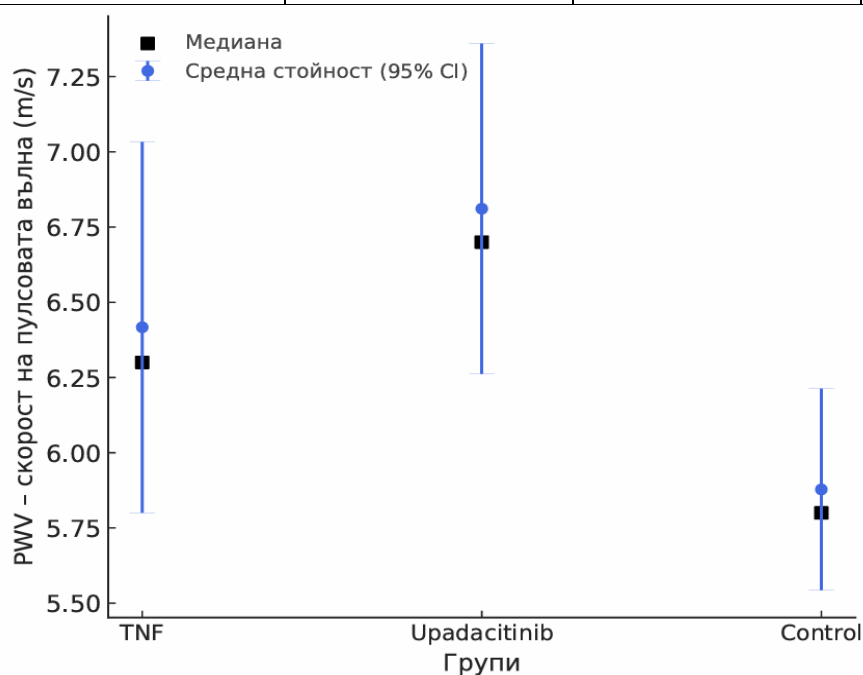
Control			
---------	--	--	--

Табл. 26. Games–Howell Post-Hoc тест за сравнение на еластичния модул (EP, kPa) между групите. Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$.**

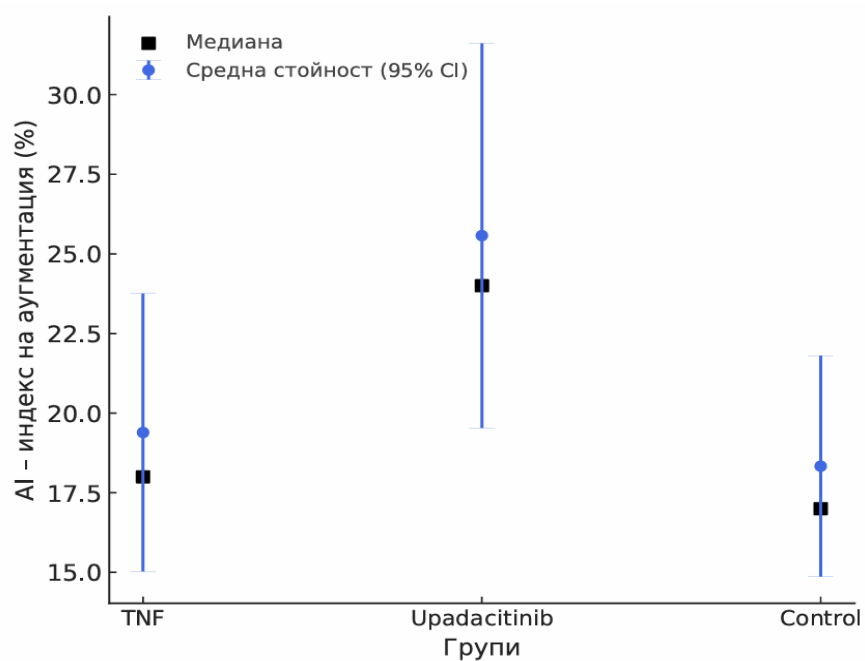
	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = -17.4 $p = 0.529$	Mean diff. = 18.7 $p = 0.340$
Upadacitinib			Mean diff. = 36.1* $p = 0.017$
Control			

Табл. 27. Tukey Post-Hoc тест за сравнение на нивата на ADMA ($\mu\text{mol/L}$) между групите. Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$.**

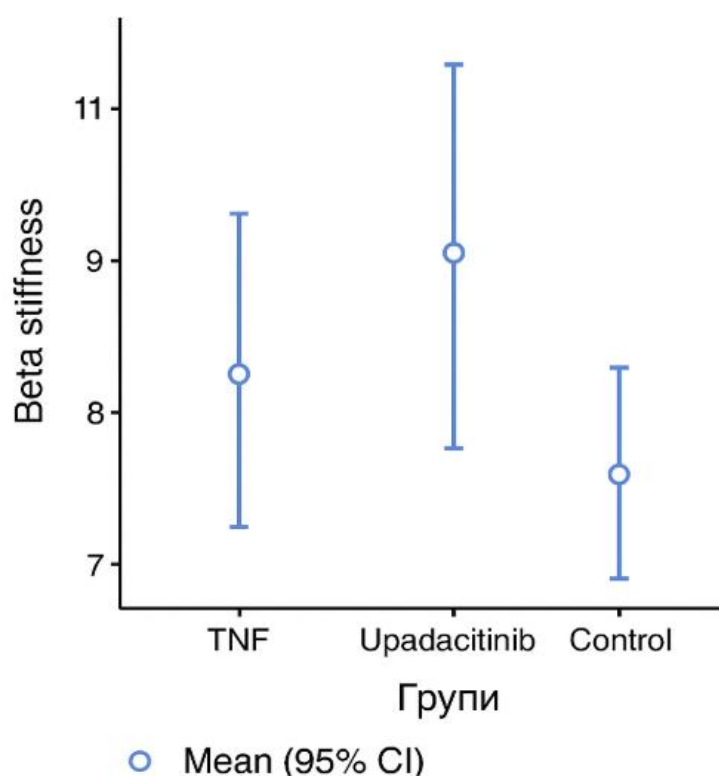
	TNF	Upadacitinib	Control
TNF		Mean diff. = 0.0510 $p = 0.624$	Mean diff. = 0.0227 $p = 0.921$
Upadacitinib			Mean diff. = -0.0283 $p = 0.883$
Control			



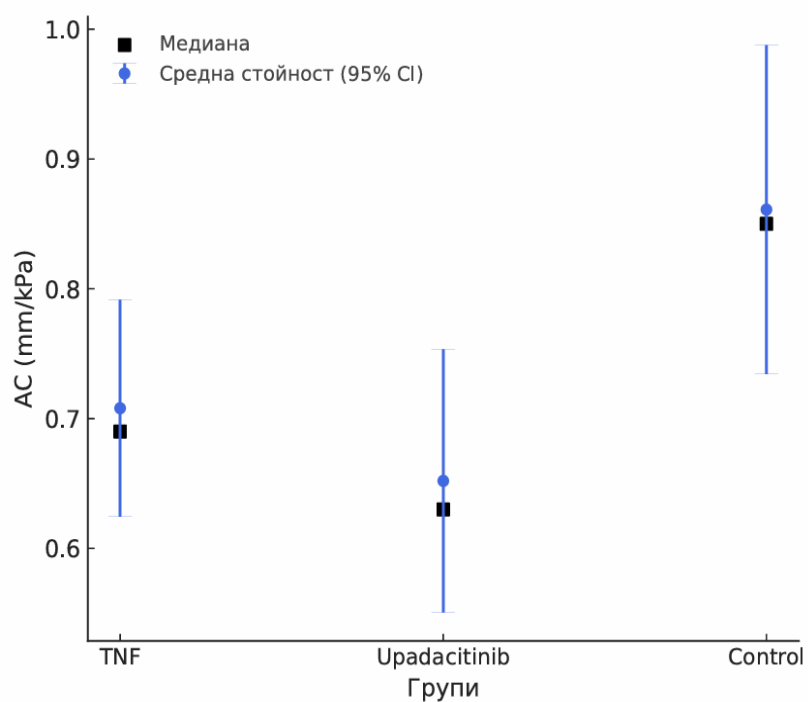
Фиг. 23. Сравнение спрямо PWV



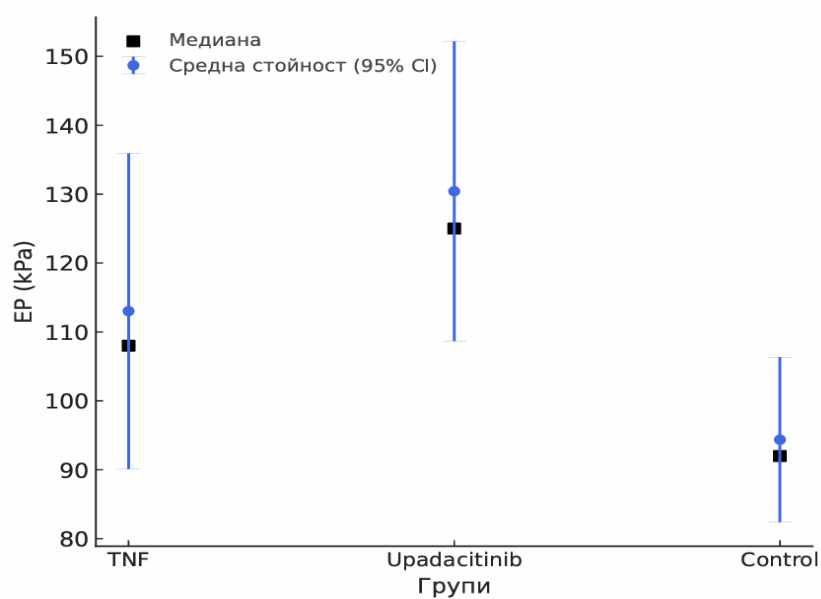
Фиг. 24. Сравнение спрямо AI



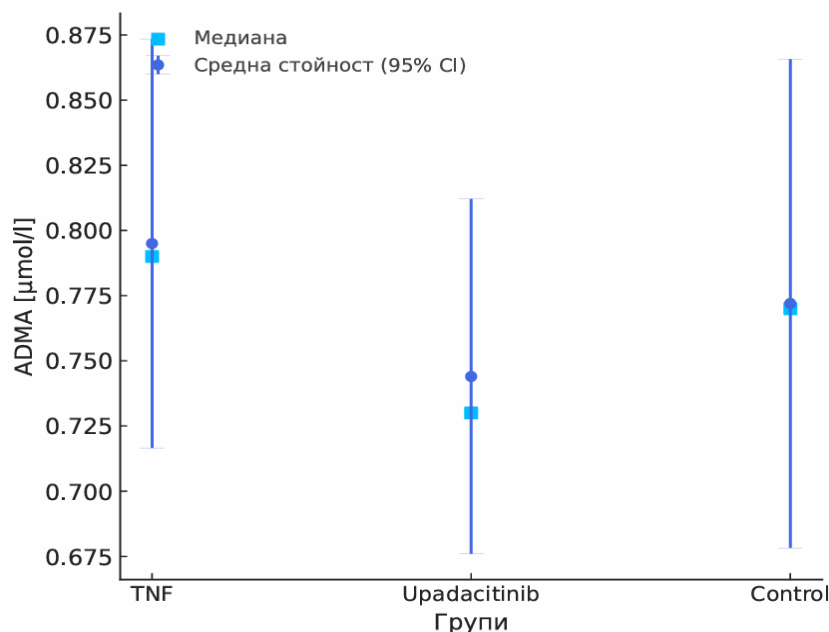
Фиг. 25. Сравнение спрямо Beta-stiffness



Фиг. 26 Сравнение спрямо AC



Фиг. 27. Сравнение спрямо EP



Фиг. 28. Сравнение спрямо ADMA

3. Корелационен анализ на групата, лекувана с TNF инхибитори

В групата с TNF се наблюдават значими връзки между възрастта и маркерите за артериална скованост. С увеличаване на възрастта се отчита повишение на скоростта на пулсовата вълна (PWV; $r=0.429$, $p=0.005$), бета-ригидността ($r=0.395$, $p=0.011$) и еквивалентния модул на еластичност (EP; $r=0.437$, $p=0.004$), което потвърждава, че артериалната скованост се увеличава с възрастта. PWV показва изключително силна положителна корелация с бета-ригидността ($r=0.951$, $p<.001$) и с EP ($r=0.991$, $p<.001$), което показва, че тези три показателя измерват сходни характеристики на съдова ригидност. Същевременно те са в значима обратна връзка с артериалния комплайънс (AC), съответно PWV и EP с AC ($r=-0.583$ и $r=-0.586$, $p<.001$), а бета-ригидността – с AC ($r=-0.516$, $p<.001$), което потвърждава, че с нарастване на сковаността намалява способността на артериите да се разтягат. Умерена отрицателна връзка се наблюдава между бета-ригидността и индекса на аугментация (AI; $r=-0.335$, $p=0.032$), което може да отразява промени в периферната съдова съпротива. Не се установяват статистически значими връзки между BMI и останалите показатели (всички $p>0.05$), което предполага, че при участниците в тази група телесната маса не е определящ фактор за съдовата функция.

Табл. 28. Корелации между възраст, BMI и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна;**

AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул.

	BMI	Age	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)
BMI	—						
Age	0.242	—					
PWV (m/s)	0.147	0.429**	—				
AI (%)	-0.149	0.064	-0.291	—			
Beta-stiffness	0.053	0.395*	0.951***	-0.335*	—		
AC (mm/kPa)	-0.085	-0.072	-0.583***	-0.137	-0.516***	—	
EP (kPa)	0.136	0.437**	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—

При анализа на връзката между показателите за артериална скованост и пола (1 – жени, 2 – мъже) се установи статистически значима положителна корелация между пола и артериалния комплайънс (AC) (Spearman's $\rho=0.466$, $p=0.002$). Това показва, че мъжете в изследваната извадка имат по-високи стойности на артериална съответност, което отразява по-добра еластичност на артериите в сравнение с жените. Този резултат е труден за обяснение и най-вероятно представлява тип 1 грешка, свързана с малкия размер на изследваната група. Връзките между пола и останалите показатели за артериална скованост – скорост на пулсовата вълна (PWV), индекс на аугментация (AI), индекс на β -скованост и еластичен модул (EP) – не достигат статистическа значимост ($p>0.05$). Относно текущото тютюнопушене не се установиха значими корелации с нито един от показателите за артериална ригидност. Всички стойности на Spearman's ρ са ниски (в интервала от -0.071 до 0.147), а p -стойностите варират от 0.357 до 0.990, което показва липса на статистически значима връзка между пушенето и артериалната функция в изследваната група. Стойностите на маркера за ендотелна дисфункция ADMA корелираха положително с текущо тютюнопушене (Spearman's $\rho=0.332$, $p=0.034$).

Табл. 29. Корелации между пол, тютюнопушене и маркери на артериална ригидност (Spearman's ρ). Забележка: * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	sex	Smocking-current
Sex	-0.167	-0.216	-0.185	0.466**	-0.140	—	
Df	39	39	39	39	39	—	
p-value	0.298	0.175	0.248	0.002	0.381	—	
Smocking-current	-0.002	0.147	-0.023	-0.071	0.027	-0.064	—

df	39	39	39	39	39	39	—
p-value	0.990	0.357	0.887	0.661	0.867	0.693	—

**Табл. 30. Корелации между пол, тютюнопушене и нивата на ADMA (Spearman's rho).
Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. Съкращения: ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	sex (1=f, 2=m)	Smocking-current	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)
sex (1=f, 2=m)	—		
Smocking-current	-0.064	—	
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	-0.135	0.332*	—
df	39	39	—
p-value	0.693	0.034	—

3.1. Прием на предишни биологични медикаменти

При корелационен анализ спрямо приема на предишни биологични медикаменти и групата, лекувана с TNF инхибитори, не се откриха значими корелационни връзки.

Табл. 31. Корелации между предходна биологична терапия и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$.**

Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация;

β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс;

EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

	Предишни биологични медика- менти	PWV (m/s)	AI (%)	Beta- stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA (μ mol/l)	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)
Предишни биологични медикаменти	—							
PWV (m/s)	0.062	—						
AI (%)	0.185	-0.291	—					
Beta-stiffness	0.090	0.951***	-0.335*	—				
AC (mm/kPa)	-0.176	-0.583***	-0.137	-0.516***	—			
EP (kPa)	0.043	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—		
ADMA (μ mol/l)	0.169	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—	
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	-0.012	0.257	-0.140	0.234	0.052	0.264	-0.045	—

3.2. Продължителност на заболяването

При пациентите, получаващи TNF инхибитори, продължителността на заболяването показва статистически значима положителна корелация със скоростта на пулсовата вълна (PWV) ($r=0.369$, $p=0.018$), с β -ригидността ($r=0.327$, $p=0.037$) и с еластичния модул (EP) ($r=0.368$, $p=0.018$), което предполага влошаване на артериалната скованост с нарастване на продължителността/времето на заболяването. Наблюдава се и умерена отрицателна корелация със съдовия комплайънс (AC) ($r=-0.429$, $p=0.005$), което подкрепя тази тенденция. Не се установяват значими връзки с артериалния индекс (AI), нивата на ADMA, нито с Framingham риска.

Табл. 32. Корелации между маркери на артериална ригидност, ADMA, Framingham риск и продължителност на заболяването (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	Disease duration (years)
PWV (m/s)	—							
AI (%)	-0.291	—						
Beta-stiffness	0.951***	-0.335*	—					
AC (mm/kPa)	-0.583***	-0.137	-0.516***	—				
EP (kPa)	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—			
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	0.257	-0.140	0.234	0.052	0.264	-0.045	—	
Disease duration (years)	0.369*	-0.009	0.327*	-0.429**	0.368*	-0.030	0.139	—

3.3. Корелации между лечението с TNF инхибитори и FRS

В групата с TNF има значителна положителна корелация между фрамингамския риск от миокарден инфаркт или смърт и пола ($\rho=0.416$, $p=0.007$), което показва, че с увеличаването на риска от миокарден инфаркт или смърт нараства при мъжете. За пушенето не се наблюдава статистически значима корелация с фрамингамския риск ($\rho=0.158$, $p=0.324$). Други корелации с FRS не бяха открити.

Табл. 23. Корелации между пол, тютюнопушене и Framingham риск (Spearman's rho). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: Framingham score – 10-годишен риск от миокарден инфаркт или смърт според Framingham модела.**

	sex	Smocking-current	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)
sex	—		
Smocking-current	-0.064	—	
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	0.416**	0.158	—
df	39	39	—
p-value	0.007	0.324	—

Табл. 34. Корелации между Framingham риск и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; Framingham score – 10-годишен риск от миокарден инфаркт или смърт.**

	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	PWV (m/s)	AI (%)	Beta- stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA (μ mol/l)
Framingham score 10- year risk of MI or death (%)	—						
PWV (m/s)	0.257	—					
AI (%)	-0.140	-0.291	—				
Beta- stiffness	0.234	0.951***	-0.335*	—			
AC (mm/kPa)	0.052	-0.583***	-0.137	-0.516***	—		
EP (kPa)	0.264	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—	
ADMA (μ mol/l)	-0.045	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—

3.4. Корелации с индексите за болестна активност

След проведения корелационен анализ не открихме значими корелации между маркерите за ранна съдова увреда и трите използвани индекса за оценка на болестна активност (DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI).

Табл. 35. Корелации между DAS28-ESR, Framingham риск и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; Framingham score – 10-годишен риск от миокарден инфаркт или смърт; DAS28-ESR – индекс на заболяването, изчислен по скоростта на утаяване на еритроцитите.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA (μ mol/l)	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	DAS28ESR
PWV (m/s)	—							
AI (%)	-0.291	—						
Beta-stiffness	0.951***	-0.335*	—					
AC (mm/kPa)	-0.583***	-0.137	-0.516***	—				
EP (kPa)	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—			
ADMA (μ mol/l)	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	0.257	-0.140	0.234	0.052	0.264	-0.045	—	
DAS28-ESR	0.098	0.164	0.105	-0.030	0.099	0.164	0.104	—

Табл. 36. Корелации между DAS28-CRP, Framingham риск и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; Framingham score – 10-годишен риск от миокарден инфаркт или смърт; DAS28-CRP – индекс на заболяването, изчислен по нивата на С-реактивния протеин.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA (μ mol/l)	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	DAS28-CRP
PWV (m/s)	—							
AI (%)	-0.291	—						
Beta-stiffness	0.951***	-0.335*	—					
AC (mm/kPa)	-0.583***	-0.137	-0.516***	—				
EP (kPa)	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—			
ADMA (μ mol/l)	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	0.257	-0.140	0.234	0.052	0.264	-0.045	—	
DAS28-CRP	-0.055	0.030	-0.031	0.095	-0.069	0.027	-0.090	—

Табл. 37. Корелации между CDAI, Framingham риск и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на усилване; β -stiffness – коефициент на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; CDAI – клиничен индекс на активността на заболяването.**

	PWV- m/s	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA	Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	CDAI
PWV- m/s	—							
AI- %	-0.291	—						
Beta-stiffness	0.951***	-0.335*	—					
AC- mm/kPa	-0.583***	-0.137	-0.516***	—				
EP- kPa	0.991***	-0.297	0.940***	-0.586***	—			
ADMA (μ mol/l)	0.062	0.094	0.061	-0.074	0.065	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	0.257	-0.140	0.234	0.052	0.264	-0.045	—	
CDAI	0.095	0.160	0.115	-0.170	0.090	0.078	-0.054	—

3.5. Анализ на праговете на болестна активност

Също така се проведе и анализ как прагът на болестна активност влияе върху показателите на съдова увреда. Проведе се ANOVA, който не показва значими зависимости между нивото на болестна активност, измерено с различните индекси, въпреки наблюдаваната числена тенденция за влошаване на съдовата функция при по-високите нива на активност.

Табл. 38. Артериална ригидност и маркери според категориите за активност от DAS28-ESR (ANOVA). Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на усилване; β -stiffness – коефициент на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	Категория по DAS28-ESR	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	95% Долен интервал	95% Горен интервал	Мин.	Макс.	ANOVA (F/p)
PWV- m/s	Ремисия	5	5.62	1.03	4.34	6.89	4.50	6.80	F=0.34, p=0.80
	Ниска активност	10	6.37	1.30	5.44	7.30	5.10	9.50	
	Умерена активност	25	6.61	2.40	5.62	7.60	4.30	15.70	
	Висока активност	1	6.00	.	.	.	6.00	6.00	
	Общо	41	6.42	2.01	5.78	7.05	4.30	15.70	
AI- %	Ремисия	5	10.86	11.20	-3.05	24.77	-4.30	20.60	F=0.77, p=0.52
	Ниска активност	10	20.77	9.27	14.14	27.40	4.90	39.60	

	Умерена активност	25	20.20	16.29	13.47	26.92	-16.40	52.10	
	Висока активност	1	28.10	.	.	.	28.10	28.10	
	Общо	41	19.39	14.25	14.89	23.89	-16.40	52.10	
Beta-stiffness	Ремисия	5	6.84	2.61	3.60	10.08	3.90	9.30	F=0.32, p=0.81
	Ниска активност	10	7.61	1.71	6.39	8.83	5.10	9.50	
	Умерена активност	25	9.60	9.10	5.85	13.36	3.60	48.00	
	Висока активност	1	7.10	.	.	.	7.10	7.10	
	Общо	41	8.72	7.23	6.44	11.00	3.60	48.00	
AC- mm/kPa	Ремисия	5	0.72	0.20	0.47	0.96	0.56	0.97	F=1.27, p=0.30
	Ниска активност	10	0.81	0.32	0.58	1.03	0.32	1.46	
	Умерена активност	25	0.65	0.26	0.55	0.76	0.16	1.30	
	Висока активност	1	1.04	.	.	.	1.04	1.04	
	Общо	41	0.71	0.27	0.62	0.79	0.16	1.46	
EP- kPa	Ремисия	5	85.40	31.17	46.70	124.10	51	119	F=0.36, p=0.78
	Ниска активност	10	107.40	50.53	71.25	143.55	53	234	
	Умерена активност	25	121.60	89.11	84.82	158.38	48	440	
	Висока активност	1	93.00	.	.	.	93	93	
	Общо	41	113.02	74.80	89.41	136.64	48	440	
ADMA (μmol/l)	Ремисия	5	0.79	0.35	0.35	1.22	0.38	1.30	F=0.10, p=0.82
	Ниска активност	10	0.75	0.33	0.52	0.98	0.34	1.38	
	Умерена активност	25	0.81	0.21	0.72	0.90	0.37	1.29	
	Висока активност	1	0.99	.	.	.	0.99	0.99	
	Общо	41	0.79	0.26	0.71	0.88	0.34	1.38	

Табл. 39. Връзка между маркерите на артериална ригидност и DAS28-CRP категории на активност. Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β-stiffness – индекс на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	DAS28-CRP категория	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	95% Интервал на доверителност	Минимум	Максимум	ANOVA (F, p)
PWV (m/s)	Ремисия	20	6.68	2.47	5.53 – 7.84	4.50	15.70	F=0.48, p=0.62
	Ниска активност	11	6.39	1.76	5.21 – 7.57	5.00	10.90	
	Умерена активност	10	5.91	1.10	5.12 – 6.70	4.30	8.50	
AI (%)	Ремисия	20	20.01	14.39	13.28 – 26.74	-7.8	52.1	F=0.04, p=0.96

	Ниска активност	11	18.97	14.02	9.55 – 28.39	0.3	51.2	
	Умерена активност	10	18.61	15.66	7.41 – 29.81	-16.4	33.3	
β -stiffness	Ремисия	20	9.65	9.41	5.24 – 14.05	3.9	48.0	F=0.42, p=0.66
	Ниска активност	11	8.55	5.44	4.89 – 12.20	4.9	23.3	
	Умерена активност	10	7.06	2.75	5.09 – 9.03	3.6	14.0	
AC (mm/kPa)	Ремисия	20	0.68	0.30	0.54 – 0.82	0.16	1.46	F=0.39, p=0.68
	Ниска активност	11	0.77	0.29	0.58 – 0.96	0.30	1.30	
	Умерена активност	10	0.69	0.21	0.54 – 0.84	0.33	1.04	
EP (kPa)	Ремисия	20	122.50	88.02	81.30 – 163.70	51	440	F=0.58, p=0.57
	Ниска активност	11	115.55	75.27	64.98 – 166.11	64	320	
	Умерена активност	10	91.30	38.53	63.74 – 118.86	48	186	
ADMA (μ mol/L)	Ремисия	20	0.83	0.23	0.72 – 0.93	0.35	1.30	F=0.40, p=0.67
	Ниска активност	11	0.74	0.27	0.56 – 0.92	0.38	1.38	
	Умерена активност	10	0.80	0.30	0.58 – 1.01	0.34	1.29	

Табл. 30. Връзка между маркерите на артериална ригидност и CDAI категории.
Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – индекс на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	CDAI категория	N	Средна стойност	Стандартно отклонение	95% Интервал на доверителност	Минимум	Максимум	ANOVA (F, p)
PWV (m/s)	Ремисия	6	5.55	0.93	4.57 – 6.53	4.50	6.80	F=0.64, p=0.59
	Ниска активност	19	6.35	1.54	5.61 – 7.09	4.70	10.90	
	Умерена активност	15	6.88	2.77	5.35 – 8.41	4.30	15.70	
	Висока активност	1	6.00	—	—	6.00	6.00	
AI (%)	Ремисия	6	11.50	10.14	0.86 – 22.15	-4.3	20.6	F=0.83, p=0.49
	Ниска активност	19	21.13	9.77	16.42 – 25.84	4.10	39.60	
	Умерена активност	15	19.76	19.60	8.90 – 30.62	-16.4	52.10	
	Висока активност	1	28.10	—	—	28.10	28.10	
β -stiffness	Ремисия	6	6.60	2.41	4.07 – 9.13	3.90	9.30	F=0.53, p=0.66
	Ниска активност	19	8.05	4.05	6.10 – 10.01	4.40	23.30	
	Умерена активност	15	10.52	10.96	4.45 – 16.59	3.60	48.00	
	Висока активност	1	7.10	—	—	7.10	7.10	

АС (mm/kPa)	Ремисия	6	0.84	0.35	0.47 – 1.21	0.56	1.46	F=1.63, p=0.20
	Ниска активност	19	0.72	0.25	0.60 – 0.84	0.30	1.30	
	Умерена активност	15	0.62	0.26	0.47 – 0.76	0.16	1.03	
	Висока активност	1	1.04	—	—	1.04	1.04	
ЕР (kPa)	Ремисия	6	83.00	28.49	53.10 – 112.90	51	119	F=0.57, p=0.64
	Ниска активност	19	110.74	64.15	79.82 – 141.66	53	320	
	Умерена активност	15	129.27	98.49	74.72 – 183.81	48	440	
	Висока активност	1	93.00	—	—	93	93	
ADMA (μmol/L)	Ремисия	6	0.76	0.32	0.43 – 1.10	0.38	1.30	F=0.23, p=0.88
	Ниска активност	19	0.80	0.28	0.67 – 0.93	0.34	1.38	
	Умерена активност	15	0.79	0.22	0.67 – 0.91	0.37	1.29	
	Висока активност	1	0.99	—	—	0.99	0.99	

4. Корелационен анализ на групата, лекувана с JAK инхибитора упадацитиниб

В групата с Upadacitinib се установяват силни и статистически значими връзки между възрастта и маркерите на артериална скованост. По-високата възраст е свързана със значително повишение на скоростта на пулсовата вълна (PWV; $r=0.579$, $p<.001$), бета-ригидността ($r=0.540$, $p<.001$) и еквивалентния модул на еластичност (ЕР; $r=0.565$, $p<.001$), както и със значимо намаление на артериалния комплайънс (АС; $r=-0.450$, $p=0.005$). Подобно на резултатите при TNF, и тук PWV показва много силни положителни корелации с бета-ригидността ($r=0.981$, $p<.001$) и с ЕР ($r=0.983$, $p<.001$), което показва висока степен на сходство между тези индикатори на съдова ригидност. Същевременно PWV, бета-ригидността и ЕР са в значима отрицателна връзка с АС (съответно $r=-0.733$, $r=-0.678$ и $r=-0.683$; всички $p <.001$), което отразява намалена еластичност на съдовете при повишена ригидност. Индексът на аугментация (AI) не показва значими връзки с никой от останалите показатели (всички $p>0.05$). Индексът на телесна маса (BMI) също не е свързан статистически значимо с артериалните параметри (всички $p >0.05$), което предполага, че в тази група BMI не е определящ фактор за съдовата функция.

Табл. 41. Корелации между възраст, BMI и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$ PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – индекс на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	BMI	Age	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)
BMI	—						
Age	0.128	—					
PWV (m/s)	0.209	0.579***	—				
AI (%)	0.265	0.016	0.013	—			
Beta-stiffness	0.149	0.540***	0.981***	0.006	—		
AC (mm/kPa)	-0.230	-0.450**	-0.733***	0.011	-0.678***	—	
EP (kPa)	0.145	0.565***	0.983***	0.020	0.988***	-0.683***	—

4.1. Пол и тютюнопушене

При анализа на връзката между показателите за артериална скованост и пола (1 – жени, 2 – мъже) не се установиха значими корелации с измерените променливи в тази група. Също така не се наблюдаваха и значими корелации спрямо пушенето и ехографските маркери за артериална ригидност. Но за сметка на това се наблюдава статистически значима положителна корелация между стойностите на ADMA и статуса на тютюнопушене и мъжкия пол (съответно Spearman's $\rho=0.362$, $p=0.025$; и Spearman's $\rho=0.477$, $p=0.002$). Тези наблюдения показват, че серологичният маркер на ендотелна увреда се повишава от пола и тютюнопушенето при болни, лекувани с упатацитиниб. Пушачите и мъжете на това лечение имат влошена ендотелна функция.

Табл. 42. Корелации между пол, тютюнопушене и маркери на артериална ригидност (Spearman's ρ). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$ PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – индекс на артериална ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	sex	Smocking-current
sex	0.199	0.149	0.180	-0.110	0.180	—	
df	36	36	36	36	36	—	
p-value	0.230	0.373	0.280	0.513	0.280	—	
Smocking-current	0.031	0.103	0.012	-0.026	0.034	0.343*	—
df	36	36	36	36	36	36	—
p-value	0.852	0.537	0.943	0.875	0.841	0.035	—

Табл. 43. Корелации между ADMA, пол и тютюнопушене (Spearman's rho). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$ ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	sex 1=f, 2=m	Smocking-current
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	—		
sex 1=f, 2=m	$\rho = 0.477^{**}$	—	
df	36	—	
p-value	0.002	—	
Smocking-current	$\rho = 0.362^*$	$\rho = 0.343^*$	—
df	36	36	—
p-value	0.025	0.035	—

4.2. Прием на предишни биологични медикаменти

При корелационен анализ спрямо приема на предишни биологични медикаменти и продължителността на болестта и групата, лекувана с упадацитиниб, не се откриха значими корелационни връзки.

Табл. 44. Корелации между предходна биологична терапия, продължителността на болестта и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, * $p < .001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-коефициент на ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.**

	Disease duration (years)	Previous biologics	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	EP (kPa)	AC (mm/kPa)	Beta-stiffness	AI (%)	PWV (m/s)
Disease duration (years)	—	0.520***	0.025	-0.184	0.196	-0.180	-0.061	-0.191
Previous biologics	0.520***	—	-0.112	0.012	0.171	-0.005	-0.177	0.022
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.025	-0.112	—	0.163	0.054	0.137	0.269	0.151
EP (kPa)	-0.184	0.012	0.163	—	-0.755***	0.989***	0.092	0.995***
AC (mm/kPa)	0.196	0.171	0.054	-0.755***	—	-0.744***	0.004	-0.741***
Beta-stiffness	-0.180	-0.005	0.137	0.989***	-0.744***	—	0.089	0.992***
AI (%)	-0.061	-0.177	0.269	0.092	0.004	0.089	—	0.070
PWV (m/s)	-0.191	0.022	0.151	0.995***	-0.741***	0.992***	0.070	—

4.3. Корелации с FRS

Резултатите от корелацията по Pearson показват силна положителна връзка между фрамингамския риск от миокарден инфаркт или смърт и маркерите за артериална ригидност. За PWV се наблюдава значителна връзка с FRS ($\rho=0.548$, $p<0.001$), което насочва към по-висока артериална твърдост и по-висок риск от сърдечни събития. Резултатите от Pearson корелацията показват силна положителна корелация между FRS Beta-stiffness ($\rho=0.566$, $p<0.001$). Резултатите от Pearson корелацията показват силна

положителна корелация между FRS и EP ($\rho=0.573$, $p<0.001$). Това насочва, че повишен фрамингамски риск е свързан с увеличаване на стойностите на EP (влошена еластичност на артериите).

Табл. 45. Корелации между Framingham риск и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; MI – миокарден инфаркт. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, * $p<0.001$.**

	Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	EP (kPa)	AC (mm/kPa)	Beta-stiffness	AI (%)	PWV (m/s)
Framingham score 10-year risk of MI or death (%)	—	0.148	0.573***	-0.317	0.566***	0.190	0.548***
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)		—	0.152	-0.090	0.153	0.317	0.175
EP (kPa)			—	-0.683***	0.988***	0.020	0.983***
AC (mm/kPa)				—	-0.678***	0.011	-0.733***
Beta-stiffness					—	0.006	0.981***
AI (%)						—	0.013
PWV (m/s)							—

4.4. Корелации с индексите за болестната активност

След проведения корелационен анализ се откри отрицателна корелация между артериалния комплайънс и клиничния индекс за болестна активност CDAI. Това показва, че покачването на CDAI корелира с по-твърди и ригидни артерии. С другите маркерите за ранна съдова увреда и трите използвани индекса за оценка на болестна активност (DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI) не се откриха значими корелации.

Табл. 46. Корелации между DAS28-ESR и маркери на артериална ригидност (Pearson's r). Забележка: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, * $p<0.001$. Съкращения: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – бета-ригидност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин; Framingham score – фрамингамски риск.**

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA	Framingham score	DAS28-ESR
PWV (m/s)	—							
AI (%)	0.013	—						
Beta-stiffness	0.981***	0.006	—					
AC (mm/kPa)	-0.733***	0.011	-0.678***	—				
EP (kPa)	0.983***	0.020	0.988***	-0.683***	—			
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.175	0.317	0.153	-0.090	0.152	—		
Framingham score	0.548***	0.190	0.566***	-0.317	0.573***	0.148	—	
DAS28-ESR	0.265	-0.004	0.241	-0.233	0.201	-0.097	-0.111	—

Табл. 47. Корелации между DAS28-CRP и маркери на артериална ригидност (Pearson's r).
Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$ PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; β -stiffness – артериална еластичност; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA	Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	DAS28-CRP
PWV- m/s	—							
AI- %	0.013	—						
Beta-stiffness	0.981***	0.006	—					
AC- mm/kPa	-0.733***	0.011	-0.678***	—				
EP- kPa	0.983***	0.020	0.988***	-0.683***	—			
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	0.175	0.317	0.153	-0.090	0.152	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	0.548***	0.190	0.566***	-0.317	0.573***	0.148	—	
DAS28-CRP	0.130	0.036	0.078	-0.277	0.054	-0.042	-0.211	—

Табл. 48. Корелации между CDAI и маркери на артериална ригидност (Pearson's r).
Забележка: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$ PWV – Pulse Wave Velocity (скорост на пулсовата вълна), AI – Augmentation Index (индекс на аугментация), AC – Arterial Compliance (артериален комплайънс), EP – Elastic Modulus (еластичен модул), ADMA – Asymmetric Dimethylarginine (асиметричен диметиларгинин).

	PWV (m/s)	AI (%)	Beta-stiffness	AC (mm/kPa)	EP (kPa)	ADMA	Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	CDAI
PWV (m/s)	—							
AI (%)	0.013	—						
Beta-stiffness	0.981***	0.006	—					
AC (mm/kPa)	-0.733***	0.011	-0.678***	—				
EP (kPa)	0.983***	0.020	0.988***	-0.683***	—			
ADMA($\mu\text{mol/l}$)	0.175	0.317	0.153	-0.090	0.152	—		
Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient in %	0.548***	0.190	0.566***	-0.317	0.573***	0.148	—	
CDAI	0.314	0.071	0.273	-0.328*	0.249	0.054	-0.121	—

4.5. Анализ на праговете на болестна активност

При анализ спрямо праговете на болестна активност също не се намери значима връзка между тях и маркерите за ендотелна дисфункция и артериална ригидност.

Табл. 49. Артериална ригидност и маркери според категориите за активност от DAS28-ESR (ANOVA). Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	Категория	N	Ср. аритм.	Станд. откл.	95% Интервал на доверителност (Долна граница)	95% Интервал на доверителност (Горна граница)	Мин. ст-ст	Макс. ст-ст	ANOVA/ F, р-ниво на значимост
PWV- m/s	Ремисия	8	5.73	1.49	4.48	6.97	3.5	8.4	F=1.904, p=0.148
	Ниска активност	4	7.05	3.17	2.0	12.1	5.3	11.8	
	Умерена активност	24	7.0	1.45	6.39	7.61	4.2	9.5	
	Висока активност	2	8.45	0.78	1.46	15.44	7.9	9.0	
	Общо	38	6.81	1.73	6.24	7.38	3.5	11.8	
AI- %	Ремисия	8	21.06	15.39	8.19	33.93	2.5	48.7	F=2.256, p=0.100
	Ниска активност	4	47.63	24.79	8.18	87.07	28.7	82.0	
	Умерена активност	24	23.58	17.93	16.01	31.15	-21.4	45.3	
	Висока активност	2	23.4	14.85	-110.02	156.82	12.9	33.9	
	Общо	38	25.57	18.98	19.34	31.81	-21.4	82.0	
Beta-stiffness	Ремисия	8	6.83	2.97	4.35	9.31	3.3	12.5	F=1.547, p=0.220
	Ниска активност	4	10.28	9.28	-4.5	25.05	5.4	24.2	
	Умерена активност	24	9.99	3.76	8.4	11.58	3.5	17.5	
	Висока активност	2	12.95	2.9	-13.1	38.99	10.9	15.0	
	Общо	38	9.51	4.48	8.04	10.98	3.3	24.2	
AC- mm/kPa	Ремисия	8	0.86	0.43	0.5	1.22	0.27	1.69	F=1.665, p=0.193
	Ниска активност	4	0.6	0.2	0.29	0.92	0.33	0.8	
	Умерена активност	24	0.61	0.29	0.49	0.73	0.16	1.3	
	Висока активност	2	0.47	0.06	-0.04	0.98	0.43	0.51	
	Общо	38	0.65	0.32	0.55	0.76	0.16	1.69	
EP- kPa	Ремисия	8	91.38	50.14	49.46	133.29	32	195	F=1.482, p=0.237
	Ниска активност	4	148.75	144.23	-80.74	378.24	72	365	
	Умерена активност	24	135.92	55.81	112.35	159.48	46	260	
	Висока активност	2	184.0	36.77	-146.36	514.36	158	210	
	Общо	38	130.42	68.38	107.95	152.9	32	365	
ADMA (μmol/l)	Ремисия	8	0.77	0.14	0.65	0.88	0.54	0.92	F=0.561, p=0.644
	Ниска активност	4	0.86	0.18	0.58	1.14	0.63	1.05	
	Умерена активност	24	0.71	0.25	0.61	0.82	0.27	1.46	
	Висока активност	2	0.78	0.01	0.72	0.83	0.77	0.78	
	Общо	38	0.74	0.21	0.67	0.81	0.27	1.46	

Табл. 50. Артериална ригидност и маркери според категориите за активност от DAS28-ESR (ANOVA). Забележка PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	Категория	N	Ср. аритм.	Станд. откл.	95% Интервал на доверителност (Долна граница – Горна граница)	Мин. ст-ст	Макс. ст-ст	ANOVA/ F, р-ниво на значимост
PWV- m/s	ремисия	24	6.6708	1.9802	5.8347 – 7.5070	3.5	11.8	F=0.664, p=0.580
	ниска активност	8	6.7125	1.2620	5.6574 – 7.7676	5.1	8.4	
	умерена активност	5	7.2000	0.8367	6.1611 – 8.2389	6.2	8.1	
	висока активност	1	9.0000		.	9.0	9.0	
	общо	38	6.8105	1.7261	6.2432 – 7.3779	3.5	11.8	
AI- %	ремисия	24	23.742	20.8632	14.932 – 32.551	-21.4	82.0	F=0.484, p=0.696
	ниска активност	8	28.263	16.8262	14.195 – 42.330	4.7	48.7	
	умерена активност	5	32.600	14.0444	15.162 – 50.038	8.6	45.3	
	висока активност	1	12.900		.	12.9	12.9	
	общо	38	25.574	18.9793	19.335 – 31.812	-21.4	82.0	
Beta-stiffness	ремисия	24	9.292	5.1827	7.103 – 11.480	3.3	24.2	F=0.582, p=0.631
	ниска активност	8	9.000	3.1149	6.396 – 11.604	5.1	13.0	
	умерена активност	5	10.280	2.3026	7.421 – 13.139	7.5	12.9	
	висока активност	1	15.000		.	15.0	15.0	
	общо	38	9.511	4.4819	8.037 – 10.984	3.3	24.2	
AC- mm/kPa	ремисия	24	0.7092	0.3487	0.5619 – 0.8564	0.16	1.69	F=0.986, p=0.411
	ниска активност	8	0.6238	0.2848	0.3856 – 0.8619	0.27	1.10	
	умерена активност	5	0.4540	0.1547	0.2619 – 0.6461	0.25	0.64	
	висока активност	1	0.5100		.	0.51	0.51	
	общо	38	0.6524	0.3188	0.5476 – 0.7572	0.16	1.69	
EP- kPa	ремисия	24	127.92	79.588	94.31 – 161.52	32	365	F=0.491, p=0.691
	ниска активност	8	123.25	46.659	84.24 – 162.26	67	195	
	умерена активност	5	138.00	34.936	94.62 – 181.38	99	184	
	висока активност	1	210.00		.	210	210	
	общо	38	130.42	68.377	107.95 – 152.90	32	365	
ADMA (μmol/l)	ремисия	24	0.751	0.175	0.677 – 0.825	0.4145	1.05	F=0.074, p=0.973
	ниска активност	8	0.743	0.365	0.438 – 1.049	0.274	1.4645	
	умерена активност	5	0.703	0.108	0.569 – 0.837	0.593	0.8535	
	висока активност	1	0.781		.	0.7805	0.7805	
	общо	38	0.744	0.214	0.674 – 0.814	0.274	1.4645	

Табл. 51. Показатели на артериална ригидност според активността по CDAI. Забележка: PWV – скорост на пулсовата вълна; AI – индекс на аугментация; AC – артериален комплайънс; EP – еластичен модул; ADMA – асиметричен диметиларгинин.

Показател	Категория	N	Ср. аритм.	Станд. откл.	95% Интервал на доверителност (Долна граница – Горна граница)	Мин. ст-ст	Макс. ст-ст	ANOVA/ F, р-ниво на значимост
PWV- m/s	ниска активност	25	6.50	1.90	5.72 – 7.29	3.50	11.80	F=1.744, p=0.190
	умерена активност	11	7.19	1.15	6.42 – 7.96	5.30	8.50	
	висока активност	2	8.55	0.64	2.83 – 14.27	8.10	9.00	
	общо	38	6.81	1.73	6.24 – 7.38	3.50	11.80	
AI- %	ниска активност	25	25.68	20.95	17.04 – 34.33	-21.40	82.00	F=0.001, p=0.999
	умерена активност	11	25.38	15.76	14.79 – 35.97	2.00	48.70	
	висока активност	2	25.25	17.47	-131.67 – 182.17	12.90	37.60	
	общо	38	25.57	18.98	19.34 – 31.81	-21.40	82.00	
Beta-stiffness	ниска активност	25	8.87	4.98	6.82 – 10.93	3.30	24.20	F=1.376, p=0.266
	умерена активност	11	10.16	3.01	8.13 – 12.18	5.40	14.40	
	висока активност	2	13.95	1.48	0.61 – 27.29	12.90	15.00	
	общо	38	9.51	4.48	8.04 – 10.98	3.30	24.20	
AC- mm/kPa	ниска активност	25	0.71	0.35	0.57 – 0.86	0.16	1.69	F=1.686, p=0.200
	умерена активност	11	0.56	0.23	0.41 – 0.72	0.27	1.03	
	висока активност	2	0.38	0.18	-1.27 – 2.03	0.25	0.51	
	общо	38	0.65	0.32	0.55 – 0.76	0.16	1.69	
EP- kPa	ниска активност	25	121.92	77.27	90.03 – 153.81	32.00	365.00	F=1.217, p=0.308
	умерена активност	11	137.64	42.58	109.03 – 166.24	72.00	195.00	
	висока активност	2	197.00	18.39	31.82 – 362.18	184.00	210.00	
	общо	38	130.42	68.38	107.95 – 152.90	32.00	365.00	
ADMA (μmol/l)	ниска активност	25	0.74	0.24	0.64 – 0.84	0.27	1.46	F=0.127, p=0.881
	умерена активност	11	0.75	0.17	0.64 – 0.86	0.46	1.03	
	висока активност	2	0.82	0.05	0.35 – 1.28	0.78	0.85	
	общо	38	0.74	0.21	0.67 – 0.81	0.27	1.46	

5. Регресионен анализ

5.1. Анализ на PWV

В регресионен модел, включващ липиден профил, възраст, индекс на телесна маса и сърдечно-съдов риск, бе установено, че лечението с упадацитиниб е асоциирано със

статистически значимо повишение на PWV в сравнение с контролната група ($\beta=0.80$; $p=0.035$). Общият холестерол и възрастта също показаха положителна връзка с PWV, докато по-високите стойности на HDL бяха свързани със значимо по-ниски стойности на артериална ригидност ($\beta=-1.81$; $p=0.005$). Интересно е, че LDL и триглицеридите показаха отрицателна връзка с PWV, което може да отразява влиянието на медикаменти за понижаване на липидите или други объркващи фактори. Оценката на сърдечно-съдовия риск по Framingham също се асоциира с повишена артериална ригидност ($\beta=0.11$; $p=0.048$). Проведе се и множественият регресионен анализ на двете лечебни групи, включващ продължителността на заболяването, приеманата терапия и индексите на болестна активност. Резултатите показаха, че само индексът на клинична активност на заболяването (CDAI) е статистически значим предиктор за артериалната ригидност, измерена чрез PWV ($\beta=0.155$; $p=0.039$). Това предполага, че по-високата активност на заболяването е асоциирана с повишена PWV. Разликите между пациентите, лекувани с упадацитиниб спрямо TNF инхибитори, не достигат статистическа значимост ($p=0.555$) след контрол за други клинични променливи. Продължителността на лечението, дозата на стероиди и серумните маркери на възпаление (CRP, CYE) не показаха независима връзка с PWV.

Табл. 52. Множествен регресионен модел за PWV (m/s) $R=0.589$; $R^2=0.358^a$. Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$.**

Предиктори	Оценка	Стандартна грешка	Долна граница	Горна граница	t	p
Intercept ^a	3.967	1.659	0.675	7.259	2.391	0.019
1 = TNF, 2 = padacitinib, 3 = control:						
1 – 3	0.293	0.350	-0.401	0.987	0.837	0.405
2 – 3	0.797	0.373	0.058	1.536	2.139	0.035*
Total cholesterol	1.368	0.562	0.254	2.483	2.437	0.017*
HDL	-1.813	0.625	-3.052	-0.573	-2.902	0.005**
LDL	-1.318	0.585	-2.479	-0.157	-2.253	0.027*
Triglycerides	-0.726	0.319	-1.359	-0.092	-2.274	0.025*
BMI	0.036	0.031	-0.026	0.098	1.139	0.257
Age	0.045	0.015	0.015	0.076	2.943	0.004**
Framingham score (10-year risk of MI or death, %)	0.114	0.057	0.001	0.227	2.006	0.048*
Sex (1 = f, 2 = m)	-1.002	0.567	-2.127	0.123	-1.767	0.080

Табл. 53. Множествен регресионен модел за PWV (m/s). Забележка: $R=0.405$; $R^2=0.164^a$.***Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$.**

Предиктор	Estimate	SE	Долна граница	Горна граница	t	p
Intercept ^a	6.84321	1.5075	3.83502	9.8514	4.5394	<.001***
1= TNF 2= upadacitinib, 3=control:						
2 – 1	0.31908	0.5375	-0.75355	1.3917	0.5936	0.555
Treatment duration (years)	0.09340	0.0770	-0.06031	0.2471	1.2125	0.230
Disease duration (years)	0.00197	0.0352	-0.06820	0.0721	0.0561	0.955
Steroid dose (prednisolone equivalent)	-0.02277	0.0852	-0.19288	0.1473	-0.2671	0.790
Previous biologics	0.14440	0.2735	-0.40133	0.6901	0.5280	0.599
CRP	0.00364	0.0203	-0.03695	0.0442	0.1792	0.858
ESR	0.01752	0.0140	-0.01042	0.0455	1.2511	0.215
CDAI	0.15541	0.0740	0.00774	0.3031	2.1001	0.039*
DAS28-CRP	-0.94303	0.5291	-1.99886	0.1128	-1.7823	0.079
DAS28-ESR	-0.12399	0.4839	-1.08967	0.8417	-0.2562	0.799

5.2. Анализ на AI%

При анализ с множествена линейна регресия, използваща AI% като зависима променлива, не се установиха статистически значими разлики между основните терапевтични групи. Пациентите, лекувани с упадацитиниб, показаха тенденция към по-високи стойности на AI% в сравнение както с контролната група ($\beta=6.28$; $p=0.118$), така и с групата на TNF инхибиторите ($\beta=7.75$; $p=0.119$), но тези различия не достигнаха статистическа значимост. Възрастта и тютюнопушенето също показаха положителна асоциация с AI%, без да бъдат статистически значими. Единствено С-реактивният протеин (CRP) се установи като значим независим предиктор, като по-високите му стойности бяха свързани с по-нисък AI% ($\beta=-0.45$; $p=0.019$), което е в противоречие с физиологичните очаквания и предполага възможно наличие на объркващи фактори или нужда от по-задълбочен анализ. Липидният профил, индексът на телесна маса, сърдечно-съдовият риск (Framingham score), продължителността на заболяването, дозата на стероиди и индексите на болестна активност не показаха значима връзка с артериалната ригидност, измерена чрез AI%.

Табл. 54. Множествен регресионен модел за AI%. Забележка: (R=0.325; R²=0.106)^a.***Представява референтно ниво * p<.05, ** p<.01, *** p<.001.**

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval	t	p
Intercept ^a	-3.7205	18.044	-39.533 – 32.092	-0.206	0.837
1= TNF, 2= upadacitinib, 3= control:					
1 – 3	-0.1714	3.751	-7.617 – 7.274	-0.046	0.964
2 – 3	6.2836	3.988	-1.632 – 14.199	1.576	0.118
Age	0.2516	0.179	-0.103 – 0.606	1.408	0.162
BMI	0.4119	0.333	-0.249 – 1.073	1.237	0.219
Framingham score 10-year risk of MI or death for this patient (%)	-0.4881	0.649	-1.777 – 0.801	-0.752	0.454
Total cholesterol	1.3578	5.986	-10.524 – 13.239	0.227	0.821
Triglycerides	-3.2402	3.409	-10.006 – 3.526	-0.950	0.344
LDL	-1.6326	6.232	-14.002 – 10.737	-0.262	0.794
HDL	-0.0185	6.728	-13.371 – 13.335	-0.003	0.998
sex 1=f, 2=m	0.6713	6.090	-11.416 – 12.759	0.110	0.912
Smocking-current	4.6206	3.428	-2.183 – 11.424	1.348	0.181

Табл. 55. Множествен регресионен модел за AI%. Забележка: (R=0.370; R²=0.106)^a.**Представява референтно ниво * p<.05, ** p<.01, *** p<.001.**

Предиктор	Оценка	SE	95% Доверителен интервал (Долна – Горна граница)	t	p
Intercept ^a	6.299	13.753	-21.144 – 33.743	0.458	0.648
1 = TNF, 2 = upadacitinib, 3 = control:					
2 – 1	7.750	4.904	-2.036 – 17.535	1.580	0.119
Продължителност на заболяването	0.140	0.321	-0.500 – 0.780	0.436	0.665
Продължителност на лечението	-0.233	0.703	-1.635 – 1.169	-0.332	0.741
Преднизолонов еквивалент	-0.199	0.778	-1.751 – 1.353	-0.256	0.798
Предходни биологични средства	-1.103	2.495	-6.082 – 3.876	-0.442	0.660
CRP	-0.445	0.186	-0.816 – -0.075	-2.400	0.019
ESR	0.003	0.128	-0.252 – 0.258	0.022	0.983
DAS28-ESR	2.817	4.415	-5.993 – 11.627	0.638	0.526
DAS28-CRP	1.745	4.827	-7.887 – 11.377	0.362	0.719
CDAI	0.063	0.675	-1.285 – 1.410	0.093	0.926

5.3. Анализ на β -индекс

При множествена линейна регресия с β -индекс на артериална ригидност като зависима променлива бяха изготвени два модела с различна обяснителна сила. В първия модел ($R^2=0.332$) се установиха статистически значими връзки между β -ригидността и следните фактори: възраст ($\beta=0.132$; $p=0.018$), общ холестерол ($\beta=5.68$; $p=0.003$), Framingham риск ($\beta=0.40$; $p=0.049$) и HDL ($\beta=-7.10$; $p<0.001$). По-висок HDL се свързва с по-ниска артериална ригидност, докато по-високи стойности на общ холестерол и сърдечно-съдов риск се асоциираха с повишена β -ригидност. Изненадващо триглицеридите ($\beta=-2.90$; $p=0.007$) и LDL ($\beta=-5.66$; $p=0.004$) показаха отрицателна връзка с β -ригидността, което противоречи на физиологичните очаквания и може да се дължи на влиянието на медикаменти като статини или на объркващи фактори. Лечението с упадацитиниб и TNF инхибитори не демонстрира значим ефект спрямо контролната група. Вторият модел ($R^2=0.129$) имаше по-слаба прогностична стойност и не идентифицира статистически значими предиктори. Индексът на клинична активност (CDAI) показва гранична тенденция към положителна връзка с β -ригидността ($\beta=0.44$; $p=0.072$), докато DAS28-CRP имаше обратно направление ($\beta=-2.88$; $p=0.102$). Продължителността на заболяването и лечението, дозата на стероиди, възпалителните маркери (CRP, ESR) и предходно биологично лечение не показаха значима асоциация с артериалната ригидност.

Табл. 56. Множествен регресионен модел за Beta-stiffness. Забележка: ($R=0.586$; $R^2=0.332$)^a представлява референтно ниво * $p<0.05$, ** $p<0.01$, * $p<0.001$.**

Предиктор	Оценка	Стандартна грешка (SE)	t	p
Константа (a)	5.44547	5.5677	0.9780	0.330
1 = TNF, 2 = upadacitinib, 3 = контролна група:				
1 – 3	0.57200	1.1575	0.4942	0.622
2 – 3	1.82559	1.2306	1.4835	0.141
Възраст	0.13219	0.0551	2.3984	0.018**
BMI	0.00269	0.1027	0.0262	0.979
Пол (1 = ж, 2 = м)	-3.61295	1.8792	-1.9226	0.057
Тютюнопушене (настоящ)	-0.03888	1.0577	-0.0368	0.971
Общ холестерол	5.67977	1.8472	3.0748	0.003***
Триглицериди	-2.89780	1.0519	-2.7548	0.007***
LDL	-5.65654	1.9230	-2.9414	0.004***
HDL	-7.09755	2.0760	-3.4189	<.001***
Framingham резултат – 10-годишен риск от миокарден инфаркт или смърт (%)	0.40008	0.2004	1.9963	0.049*

Табл. 57. Множествен регресионен модел за Beta-stiffness. Забележка: ($R=0.359$; $R^2=0.129$)^a. Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$.**

Предиктор	Оценка	Стандартна грешка (SE)	95% Доверителен интервал	t	p
Intercept ^a	10.37083	4.9483	0.4966 – 20.245	2.0958	0.040
1 = TNF, 2 = upadacitinib, 3 = control:					
2 – 1	0.29202	1.7644	-3.2288 – 3.813	0.1655	0.869
Продължителност на болестта	0.05465	0.1154	-0.1757 – 0.285	0.4734	0.637
Продължителност на лечение	0.14928	0.2528	-0.3552 – 0.654	0.5904	0.557
Кортикостероидна доза	0.01566	0.2798	-0.5427 – 0.574	0.0560	0.956
Предишни биологични медикаменти	0.18200	0.8977	-1.6094 – 1.973	0.2027	0.840
CRP	0.00183	0.0668	-0.1314 – 0.135	0.0274	0.978
ESR	0.05720	0.0460	-0.0345 – 0.149	1.2445	0.218
DAS28-ESR	-0.38861	1.5885	-3.5584 – 2.781	-0.2446	0.807
DAS28-CRP	-2.87644	1.7368	-6.3422 – 0.589	-1.6562	0.102
CDAI	0.44351	0.2429	-0.0412 – 0.928	1.8258	0.072

5.4. Анализ на АС

При анализ с множествена линейна регресия с артериален комплайънс (АС) като зависима променлива бяха изградени два модела. В първия модел се установи, че пациентите, лекувани с упадацитиниб, имат значимо по-нисък АС в сравнение с контролната група ($\beta=-0.1846$; $p=0.026$), което предполага повишена артериална ригидност. Полът също се оказва статистически значим фактор – мъжете демонстрират по-висока съдова еластичност спрямо жените ($\beta=0.2560$; $p=0.042$). Макар и незначима, се наблюдаваше тенденция към положителна връзка между повишени нива на триглицериди и артериален комплайънс ($p=0.081$), което противоречи на утвърдените патофизиологични механизми и предполага необходимост от допълнително изследване. Във втория регресионен модел, който включваше клинични и възпалителни променливи, CDAI се свързва значимо с АС – по-високи стойности на CDAI се асоциираха с по-нисък комплайънс ($\beta=-0.0237$; $p=0.049$), което също предполага увеличена артериална ригидност при активна болест. В този модел лечението с упадацитиниб спрямо TNF инхибитори не оказва значимо влияние ($p=0.491$), както и останалите променливи като

CRP, ESR, DAS28, дозата на стероиди, продължителността на заболяването и предходно биологично лечение.

Табл. 58. Множествен регресионен модел за АС (mm/kPa). Забележка: ($R=0.390$; $R^2=0.152$)^a. Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$.**

Предиктор	Оценка	SE	95% Доверителен интервал	t	p
Интерсепт ^a	0.720	0.369	-0.012 – 1.452	1.953	0.054
1 = TNF, 2 = Uradacitinib, 3 = Контрола:					
1 – 3	-0.124	0.077	-0.276 – 0.028	-1.620	0.108
2 – 3	-0.185	0.082	-0.346 – -0.023	-2.265	0.026*
Пол (1 = жени, 2 = мъже)	0.256	0.124	0.009 – 0.503	2.057	0.042*
Възраст	-0.001	0.004	-0.008 – 0.007	-0.149	0.882
BMI	-0.008	0.007	-0.021 – 0.006	-1.163	0.248
Общо холестерол	-0.175	0.122	-0.418 – 0.068	-1.432	0.155
Триглицериди	0.123	0.070	-0.016 – 0.261	1.761	0.081
LDL	0.177	0.127	-0.076 – 0.430	1.391	0.167
HDL	0.223	0.138	-0.050 – 0.496	1.620	0.108
Framingham 10- годишен риск от МИ или смърт (%)	-0.017	0.013	-0.043 – 0.009	-1.274	0.206
Пушене (в момента)	-0.033	0.070	-0.172 – 0.106	-0.467	0.642

Табл. 59. Множествен регресионен модел за АС (mm/kPa). Забележка: ($R=0.371$; $R^2=0.138$)^a. Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$.**

Предиктор	Оценка	Стандартна грешка (SE)	95% Доверителен интервал	t	p
Интерсепт ^a	0.78587	0.24043	0.30611 – 1.26563	3.269	0.002
1= TNF, 2= uradacitinib, 3= контрол					
2 – 1	-0.05936	0.08573	-0.23043 – 0.11171	-0.692	0.491
Продължителност на заболяването	-0.00277	0.00561	-0.01396 – 0.00842	-0.494	0.623
Продължителност на лечението	-0.01485	0.01228	-0.03936 – 0.00966	-1.209	0.231
Доза стероид (еквивалент на преднизолон)	0.00055	0.01360	-0.02658 – 0.02768	0.041	0.968
Предходни биологични терапии	-0.00188	0.04362	-0.08892 – 0.08516	-0.043	0.966
CRP	-0.00008	0.00324	-0.00656 – 0.00639	-0.025	0.980
ESR	0.00006	0.00223	-0.00439 – 0.00452	0.028	0.978
DAS28-ESR	0.01395	0.07718	-0.14007 – 0.16796	0.181	0.857
DAS28-CRP	0.07188	0.08439	-0.09651 – 0.24027	0.852	0.397
CDAI	-0.02370	0.01180	-0.04725 – -0.00015	-2.008	0.049*

5.5. Анализ на ЕР

При множествена линейна регресия се установи, че пациентите, лекувани с упадацитиниб, имат значимо по-високи стойности на ЕР спрямо здравите контроли ($\beta=28.03$; $p=0.040$), което е индикатор за повишена артериална ригидност. Възрастта също се асоциира положително със стойностите на ЕР ($\beta=1.79$; $p=0.004$), в съответствие с известната физиологична връзка между напредване на възрастта и намалена съдова еластичност. Останалите демографски и биохимични показатели като пол, ИТМ, тютюнопушене и липиден профил не показаха статистически значимо влияние. Забелязва се гранична тенденция към защитна роля на HDL върху съдовата еластичност ($p=0.082$).

Във втори регресионен модел се установи, че по-дългата продължителност на лечението е значимо свързана с повишен ЕР ($\beta=5.82$; $p=0.028$), което предполага натрупване на съдови структурни промени във времето. Освен това по-високата болестна активност, оценена чрез CDAI, също се асоциира с повишена артериална ригидност ($\beta=4.61$; $p=0.049$). Интересен и неочакван резултат е, че по-високи стойности на DAS28-CRP се свързаха с по-нисък ЕР ($\beta=-33.32$; $p=0.047$), което противоречи на очакваните патофизиологични зависимости и може да се дължи на методологични ограничения или объркващи фактори. Типът терапия (упадацитиниб спрямо TNF инхибитори) не показва статистически значим ефект в този модел ($p=0.148$).

Табл. 60. Множествен регресионен модел за ЕР (kPa). Забележка: ($R=0.589$; $R^2=0.347$)^a. Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, * $p<.001$.**

Предиктор	Оценка	SE (стандартна грешка)	t	p
Intercept ^a	5.984	61.025	0.098	0.922
1= TNF, 2= upadacitinib, 3= контрол:				
1 – 3	6.666	12.687	0.525	0.601
2 – 3	28.034	13.488	2.078	0.040*
Възраст	1.790	0.604	2.963	0.004**
BMI	0.870	1.126	0.772	0.442
Тютюнопушене (настоящи пушачи)	9.039	11.593	0.780	0.437
Пол (1 = ж, 2 = м)	-25.873	20.597	-1.256	0.212
Общ холестерол	24.269	20.246	1.199	0.234
Триглицериди	-16.906	11.529	-1.466	0.146
LDL	-18.541	21.077	-0.880	0.381
HDL	-40.030	22.754	-1.759	0.082
Framingham 10- годишен риск от МИ или смърт (%)	3.398	2.197	1.547	0.125

**Табл. 61. Множествен регресионен модел за EP (kPa). Забележка: ($R=0.425$; $R^2=0.180$)^a.
Представява референтно ниво * $p<.05$, ** $p<.01$, *** $p<.001$.**

Предиктор	Оценка (Estimate)	Стандартна грешка (SE)	95% Доверителен интервал	t	p
Константа (Intercept) ^a	98.746	41.25	16.4626 – 181.028	2.394	0.019
1 = TNF, 2 = upadacitinib, 3 = control:					
2 – 1	25.896	17.70	-9.4181 – 61.209	1.463	0.148
Продължителност на заболяването (години)	-0.909	1.19	-3.2908 – 1.473	-0.761	0.449
Продължителност на лечението (години)	5.823	2.60	0.6334 – 11.012	2.238	0.028*
Доза на стероиди (преднизолонов еквивалент)	-0.390	2.85	-6.0777 – 5.297	-0.137	0.892
Пушене (текущо)	-1.922	15.14	-32.1264 – 28.282	-0.127	0.899
Предходни биологични терапии	5.050	9.65	-14.2110 – 24.311	0.523	0.603
DAS28-ESR	11.243	12.18	-13.0473 – 35.533	0.923	0.359
DAS28-CRP	-33.315	16.45	-66.1224 – -0.507	-2.026	0.047*
CDAI	4.608	2.29	0.0309 – 9.186	2.008	0.049*

5.6. Анализ на ADMA

При провеждане на множествена линейна регресия с ADMA като зависима променлива настоящото тютюнопушене беше единственият статистически значим предиктор, като се асоциира с по-високи стойности на ADMA – маркер за ендотелна дисфункция ($\beta=0.197$; $p<0.001$ в първия модел; $\beta=0.177$; $p=0.001$ във втория модел). Това съответства на известната връзка между тютюнопушенето и увреждането на съдовия ендотел. В двата модела не се установи значима разлика в нивата на ADMA между пациентите, лекувани с упатацитиниб или TNF инхибитори, и здравите контроли. Всички сравнения по отношение на вида терапия (TNF – контроли; упатацитиниб – контроли; упатацитиниб – TNF) бяха статистически незначими ($p>0.27$). Останалите включени променливи – възраст, индекс на телесна маса, липиден профил, Framingham риск, възпалителни маркери (CRP, ESR) и показатели за болестна активност (DAS28, CDAI) – не показаха значима връзка с концентрациите на ADMA. В настоящия анализ само тютюнопушенето беше консистентен и значим предиктор за повишени стойности на ADMA. Нито видът на биологичната терапия, нито възпалителната активност показаха значимо влияние върху този маркер за ендотелна дисфункция в рамките на изследваната извадка.

Табл. 62. Множествен регресионен модел за ADMA ($\mu\text{mol/l}$). Забележка: ($R=0.389$; $R^2=0.151$)^a. Представява референтно ниво * $p<0.05$, ** $p<0.01$, * $p<0.001$.**

Предиктор	Оценка (Estimate)	Стандартна грешка (SE)	95% Доверителен интервал (Долна – Горна граница)	t	p
Интерцепт ^a	0.37389	0.27861	-0.17906 – 0.92685	1.34201	0.183
1=TNF, 2=upadacitinib, 3=контрола:					
1 – 3	-3.94e-4	0.05792	-0.11535 – 0.11456	-0.00681	0.995
2 – 3	-0.04269	0.06158	-0.16491 – 0.07953	-0.69326	0.490
Възраст (Age)	0.00454	0.00276	-9.29e-4 – 0.01002	1.64778	0.103
Пол (1=ж, 2=м)	0.13061	0.09404	-0.05603 – 0.31725	1.38893	0.168
BMI	4.23e-4	0.00514	-0.00978 – 0.01063	0.08229	0.935
Тютюнопушене (Smoking-current)	0.19713	0.05293	0.09208 – 0.30217	3.72438	< .001***
Framingham 10-годишен риск от МИ или смърт (%)	-0.01340	0.01003	-0.03330 – 0.00651	-1.33600	0.185
Общ холестерол (Total cholesterol)	0.02252	0.09243	-0.16093 – 0.20597	0.24363	0.808
Триглицериди (Triglycerides)	-0.01041	0.05264	-0.11488 – 0.09406	-0.19776	0.844
LDL	-0.03106	0.09623	-0.22205 – 0.15993	-0.32277	0.748
HDL	-0.02502	0.10388	-0.23120 – 0.18115	-0.24088	0.810

Табл. 63. Множествен регресионен модел за ADMA ($\mu\text{mol/l}$). Забележка: ($R=0.464$; $R^2=0.216$)^a. Представява референтно ниво * $p<0.05$, ** $p<0.01$, * $p<0.001$.**

Предиктор	Оценка (Estimate)	Стандартна грешка (SE)	95% Доверителен интервал	t	p
Константа ^a	0.84822	0.18609	0.47679 – 1.21965	4.5582	< .001
1 = TNF, 2 = upadacitinib, 3 = control:					
2 – 1	-0.07256	0.06605	-0.20440 – 0.05929	-1.0985	0.276
Продължителност на заболяването (години)	-0.00150	0.00432	-0.01012 – 0.00712	-0.3471	0.730
Продължителност на лечението (години)	0.00066	0.00946	-0.01821 – 0.01954	0.0702	0.944
Доза стероиди (преднизолонов еквивалент)	0.00371	0.01060	-0.01744 – 0.02486	0.3503	0.727
Пушене (текущо)	0.17728	0.05323	0.07104 – 0.28353	3.3305	0.001***
Предходни биологични терапии	0.03565	0.03404	-0.03230 – 0.10361	1.0473	0.299
CRP	-0.00136	0.00250	-0.00635 – 0.00362	-0.5456	0.587
ESR	0.00310	0.00172	-0.00034 – 0.00654	1.7987	0.077
DAS28-ESR	-0.06643	0.05967	-0.18553 – 0.05268	-1.1132	0.270
DAS28-CRP	-0.01586	0.06534	-0.14627 – 0.11455	-0.2428	0.809
CDAI	0.00464	0.00910	-0.01353 – 0.02281	0.5102	0.612

V. ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото изследване бе извършена комплексна оценка на ефекта от биологичната и таргетно-синтетичната терапия върху съдови параметри при пациенти с ревматоиден артрит (РА). Основният фокус бе насочен към неинвазивна ехографска оценка на артериалната ригидност, изследване на серумния биомаркер за ендотелна дисфункция ADMA, както и съпоставяне с клиничната активност на заболяването чрез утвърдени индекси (DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI). Повишеният сърдечно-съдов риск е водещ механизъм за заболяемост и смъртност при пациентите с ревматоиден артрит и неговото контролиране е важна цел в комплексното лечение на тези пациенти. Разглеждането на атеросклерозата като имуномедиан процес е отдавна обсъждано, като за пръв път такава теза изказва Virchow през XIX век и след това се развива от Ross с неговата хипотеза за т.нар. „възпалителен отговор към увреда“ [Raggi P. et al. *Atherosclerosis*. 2018;276:98–108.; Ross R. et al. *N Engl J Med*. 1976;295:369–377.]. Тази теза беше подкрепена от проучвания, показващи благоприятен ефект на модулацията на имунитета върху сърдечно-съдовия риск. Проучването LoDoCo2 демонстрира ефективност на колхицин в доза 0.5 мг дневно за редукция на сърдечно-съдовите събития в кохорта от 5522-ма пациенти, от които 2762-ма рандомизирани да получават колхицин и 2760 плацебо. В лечебната група се наблюдават значително по-малко сърдечно-съдови събития, отколкото в контролната група (2.5 срещу 3.6 събития на 100 човеко-години; HR 0.69; 95% CI, 0.57 до 0.83; $p < 0.001$) [Nidorf SM et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1838–1847.]. В друго проучване (CANTOS) противовъзпалителната терапия с IL-1 инхибитора канакинумаб в доза 150 мг на 3 месеца доведе до статистически значимо намаляване на честотата на рецидивиращи сърдечно-съдови инциденти при кохорта от 10,061 пациенти с предходен миокарден инфаркт и повишени стойности на hsCRP (HR vs. плацебо, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95; $P = 0.005$) [Ridker PM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1131.]. Тези проучвания пробудиха значим интерес в противовъзпалителните терапии за лечение на атеросклерозата, като и други механизми също се разглеждат, например проучването на IL-6 инхибитора ziltivekimab, което показва ефективност за понижаване на различни сурогатни маркери за атеросклероза във фаза II проучване, но тепърва ще се оценява неговата ефективност [Wada Y et al. *J Cardiol*. 2023;82:279–285.]. Трябва да се има предвид, че тези обнадеждаващи резултати трудно могат да се екстраполират върху имуномодулиращите лечения при РА, тъй като насоката на тези медикаменти е към повлияване на вродения имунен отговор, медиан чрез NLRP3 инфламазомата [Grebe A et al. *Circ Res*. 2018;122:1722–1740.], а не към адаптивния

имунитет, който се цели при РА терапиите. Едно проучване с етанерсепт [Padfield GJ et al. Heart. 2013;99:1330–1335.] върху пациенти, преживели миокарден инфаркт, не демонстрира полза на тази терапия, а в друго проучване тоцилизумаб не показва ефективност в редукцията на размера на миокардния инфаркт в острата фаза [Broch K et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1845–1855.]. Ефектът на биологичните и таргетно-синтетичните терапии върху кардиоваскуларната система остава неясен и интересен за изследване проблем.

1. Разлики в изследваните групи

С нашето проучване се опитахме да оценим дали има значими разлики в показателите на съдова увреда между група пациенти, провеждащи биологично лечение с TNF инхибитори, група, лекувани със селективния JAK 1-2 инхибитор упадацитиниб, и група здрави доброволци. Групите бяха внимателно подбрани и не се различаваха значително по пол, възраст, тютюнопушене, индекс на телесна маса и FRS. Двете лечебни групи бяха статистически неразличими по болестна активност и продължителност на болестта. Въпреки това имаше някои разлики в изследваните групи. Продължителността на прием на биологичния медикамент в групата, лекувана с TNF инхибитори, беше средно 5.36 години, а в упадацитиниб групата – 2.07 ($p < 0.001$). Тази разлика се дължи на по-скорошната регистрация на упадацитиниб за реимбурсация в България от октомври 2020 г. (HCP-22650/30.10.2020), докато TNF инхибиторите са напълно реимбурсирани и се използват в практиката от 2012 г. Има данни, че продължителното лечение с TNF инхибитори може да намалява риска от сърдечно-съдови инциденти. Audrey S L Low и сътр. изследват група от 11 200 пациенти с РА, лекувани с TNFi, и ги сравняват с група пациенти, лекувани със синтетични БПАРС [Low AS et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:654–660.]. При средна продължителност на лечението от 5.3 години лекуваните с TNF инхибитори пациенти имат 39% по-нисък риск от МИ в сравнение с тези, които получават само синтетични БПАРС (HR 0.61; 95% CI 0.41-0.89), като не се откриват значими разлики в тежестта на инфаркта или смъртността в рамките на 6 месеца след него между двете групи. Тези резултати предполагат, че по-продължителното лечение с TNF инхибитори може има предполагаемо по-добър ефект относно съдовото състояние, отколкото при кратка експозиция. Също така болните, лекувани с упадацитиниб, по-често са използвали други биологични медикаменти спрямо TNF групата, като 39.2% от групата, лекувана с TNF, не са използвали преди това друг биологичен медикамент спрямо само 22.8% в другата група. От една страна, тази разлика може да се дължи на

установените практики в ревматологичната грижа в Североизточна България, например по-голяма склонност на специалистите да използват JAK инхибитори като медикамент от втора линия. Това предполага, че пациентите, лекувани с упатацитиниб, са имали по-труден за лечение РА, с възможно по-дълги периоди на активна болест. В едно проучване от Канадския ревматологичен регистър се наблюдава влошена лекарствена ретенция при биологични и таргетни БПАРС при пациенти с РА и наличие на сърдечно-съдови рискови фактори, като основната причина за отпадане от лечението е неповлияна болестна активност[Aboulenain S et al. *ACR Open Rheumatol.* 2023;5:712–717.]. Друг нюанс, който трябва да се вземе предвид, е, че честите възпалителни тласъци на РА също водят до повишен риск от сърдечно-съдови събития[Myasoedova E et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:560–565.]. Друга разлика между изследваните групи се наблюдава в съпътстващите имunosупресивни терапии. Въпреки че статистически значима разлика в приема на кортикостероиди не се откри (средна доза при TNF 1.37 mg спрямо 1.65 mg при упатацитиниб; $p=0.379$), се наблюдаваха значими разлики в приема на съпътстващи БПАРС. В TNF групата повече от половината пациенти приемаха метотрексат (53% $n=22$) спрямо само 13.2% от втората лечебна група, като в нея по-голямата част от болните бяха на монотерапия с упатацитиниб (78.9%) спрямо 41.5% в MTX групата. Тези разлики са донякъде очаквани поради препоръките за комбинирано лечение с метотрексат и TNF и доказателствата за сравнима ефективност на монотерапията спрямо комбинираната терапия при упатацитиниб[Sanmartí R, Corominas H. *J Clin Med.* 2023;12:1734.]. Трябва да се има предвид, че лечението с метотрексат е възможно да има самостоятелен ефект върху артериалната ригидност, съдовата дисфункция и общо за сърдечно-съдовия риск. Проучванията показват, че лечението с метотрексат самостоятелно може да повлиява ендотелната дисфункция[Cafaro G, et al. *Arthritis Res Ther.* 2022;24:236.]. В други проучвания метотрексат е използван като медикамент, насърчаващ съдовото оздравяване след поставяне на стент при животински модел, и демонстрира кардиопротективен ефект при различни възпалителни ставни заболявания[Verhoeven F, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14:1105–1112; Liu X, et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35:915–925.]. От друга страна, налични са данни, че метотрексат може да води до акцелериране на атеросклерозата чрез инхибицията на фолатния метаболизъм[Onishi Y, et al. *In Vivo.* 2025;39:1262–1274.].

2. Ефект на биологичните медикаменти върху липидния метаболизъм

Проведеният сравнителен анализ показва по-високи стойности на общия холестерол, LDL и HDL в групата, лекувана с упадацитиниб, спрямо контролите и TNF групата. Повишаването на липопротеините е класов ефект за JAK инхибиторите, основно свързан с повлияването на IL-6 и неговия ефект върху функцията на хепатоцитите [Li N, et al. Clin Rheumatol. 2022;41:689–693.]. Това повишение на холестерола е еднакво едновременно за ниско- и високоплътните липопротеини и не променя съотношението LDL/HDL. При болните с възпалителни заболявания активността на болестта води до парадоксални промени в липопротеините, обозначавани в литературата като „липиден парадокс“. При пациенти с РА често се наблюдават ниски нива на общ холестерол (LDL и HDL) въпреки повишения сърдечно-съдов риск – явление, известно като „липиден парадокс“ [Venetsanopoulou AI, et al. Rheumatol Int. 2020;40:1181–1191.]. Това се дължи основно на хроничното възпаление, което ускорява катаболизма на холестерола чрез проинфламаторни цитокини като TNF- α и IL-6, които повишават експресията на чернодробни рецептори (LDLR и SRB1), увеличавайки извличането и разграждането на LDL. Лечението с JAK инхибитори и IL-6 блокери (напр. тоцилизумаб) намалява възпалението, понижава катаболизма на холестерола и води до повишаване на липидните нива. Ефектът на TNF инхибиторите върху липидния метаболизъм, изглежда, се различава от JAK инхибиторите. Литературно ревю и метаанализ, обхващащ 32 научни труда, от които 13 проспективни проучвания, показват, че TNF инхибиторите водят до увеличаване на HDL, без повлияване на LDL [Daïen CI, et al. Ann Rheum Dis. 2012;71:862–868.]. Интересно е, че промените в липидния профил при РА корелират по-силно с нивата на CRP, отколкото с клиничните показатели за активност на заболяването (DAS28), което подчертава ролята на възпалението в този метаболитен парадокс. Нашият регресионен анализ също показва интересни ефекти на липидния профил върху маркерите на съдова увреда. Високите нива на HDL бяха свързани с по-ниски нива на PWV ($\beta=-1.81$; $p=0.005$), β -индекса ($\beta=-7.10$; $p<0.001$), а за Ер се наблюдава тенденция за обратна връзка ($p=0.082$). Ниските нива на HDL са свързани с повишена артериална ригидност при здравата популация [Wang X, et al. PLoS One. 2013;8:e81778.]. Отрицателната връзка между активността на РА и нивото на HDL е също описано в литературата [Choudhury C, et al. Cureus. 2024.]. РА и хроничното възпаление значително променят метаболизма на HDL, което допринася за повишен сърдечно-съдов риск. При пациенти с активен РА се наблюдава намалена концентрация на HDL-C, което води до повишен атерогенен индекс (TC/HDL-C). Освен количествени настъпват и качествени промени – HDL губи своите протективни функции, включително способността да

отстранява холестерола от макрофагите, както и своите антиоксидантни и противовъзпалителни свойства[Su X, et al. Mol Biol Rep. 2021;48(7):5723–5733.]. При хронично възпаление HDL може да се трансформира в дисфункционална частица, която дори придобива проатерогенен характер. Основна роля в този процес играят провъзпалителните цитокини като TNF- α и IL-6, които нарушават експресията и функцията на ключови ензими и рецептори, участващи в HDL метаболизма и обратния транспорт на холестерол. Всички тези промени благоприятстват развитието на атеросклероза при пациенти с РА. Така че може да се теоретизира, че високите нива на холестерола при лечението с упадацитиниб показват добро повлияване на възпалителната активност и може би парадоксално понижаване на сърдечно-съдовия риск.

3. Ефект на биологичната и таргетно-синтетичната терапия върху маркерите за артериална ригидност

В нашия научен труд сравнихме нивото на артериална ригидност между група болни, лекувани с TNF инхибитори, втора група, лекувана с упадацитиниб, и група от здрави доброволци. Измерените показатели за артериална ригидност чрез метода echo-tracking не се различаваха между TNF групата и здравите контроли. Тези резултати показват, че имуномодулиращият ефект на тези медикаменти може би подобрява артериалната ригидност при болните и тя се доближава до тази на здравите. В нашето кроссекционно изследване не открихме статистически значими разлики в изследваните параметри в TNF групата спрямо контролите: за PWV 6.417m/s vs 5.878m/s $p=0.378$; за AI- % 19.390 vs 18.33 $p=0.927$; за Beta stiffness 8.720 vs 7.280 $p=0.510$; AC 0.708 vs 0.861 $p=0.110$; EP 113.024 vs 94.367 $p=0.340$. Според метаанализ, включващ 25 изследвания, обхващащи 1472-ма пациенти и 1583 контроли, артериалната ригидност е значително повишена при болни с РА спрямо контроли. 9 проучвания, обхващащи 421 Ра пациенти и 541 контроли, показват средна разлика от 1.32 m/s (95% CI 0.77, 1.88; $P<0.00001$)[Ambrosino P, et al. Ann Med. 2015;47(6):457–467.]. Също така шест проучвания, обхващащи общо 214 случая и 327 контроли, показват значително по-висок индекс на аугментация (AIx) при пациенти с ревматоиден артрит в сравнение с контролната група (WMD 11.50%; 95% CI: 5.15 до 17.86; $P=0.0004$). Авторите също изследват и подгрупа от пациенти с ранен РА, където aPWV също е значително повишена спрямо контролите. В по-нов метаанализ, насочен основно към показателя PWV, обхващащ 38 проучвания (2733-ма РА пациенти и 2416 здрави контроли), показва сходни резултати[Wang P, et al. Arch Med Res.

2019;50(7):401–412.]. В анализа се наблюдават значително повишени стойности на пациентите с ревматоиден артрит – имат значително повишени стойности на cf-PWV (WMD 1.10 m/s, 95% CI: 0.84–1.35), ba-PWV (WMD=0.20 m/s, 95% CI: 0.12–0.28), cr-PWV (WMD=0.51 m/s, 95% CI: 0.23–0.79). В метаанализа влизат и резултати от аугментационен индекс, които също са повишени при РА: WMD 4.79%, 95% CI: 1.34–8.24 за AIX, а за AIX, нормализиран при сърдечна честота от 75 уд./мин (AIX@75), съответно WMD=5.78%, 95% CI: 3.82–7.74. В този анализ се провежда и подгрупов регресионен анализ, установяващ значима връзка между cf-PWV и възрастта, продължителността на заболяването и скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) при пациентите с РА. Нашите резултати се различават от данните за активен РА и показват, че маркерите за аортна ригидност въпреки че са числено по-високи, статистически не се различаваха от тези при контролите. Тези резултати се доближават и до данните от проучвания, изследващи ефекта на TNF инхибиторите върху аортната ригидност. В наше литературно ревю открихме 10 от 13 статии, които показват редукция на артериалната ригидност след започване на лечение с TNFi[Gerganov G, et al. Clin Rheumatol. 2023.]. Метаанализ от Bafrin Abdulmajid и сътр., включващ 23 проучвания, показва средна редукция с 0.51m/s на PWV и с -0.57% на AIX[Abdulmajid B, et al. Clin Rheumatol. 2023;42:999–1011.]. В литературно ревю от Knowles и сътр., включващо 27 проучвания, 22 от които измерват скорост PWV и 19 AIX; от тях само малка част показват значимо подобрене след лечение с анти-TNF α , докато рандомизираните контролирани проучвания не установяват съществена полза[Knowles L, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020;86:837–851.]. Намалението на PWV при положителни резултати варира от 0.46 до 2.6 m/s, а ефектът върху AIX е ограничен и непоследователен.

4. Артериална ригидност при лечението с упадацитиниб

Сравнителният анализ между маркерите за артериална ригидност в групата, лекувана с упадацитиниб, и контролата показва тенденция за влошаване на маркери в лечебната група, като два от тях достигнаха статистическа значимост: За PWV 6.811 vs 5.878 $p=0.063$; Beta stiffness 9.511 vs 7.280 $p=0.213$; за AI- % 25.574 vs 18.33 $p=0.112$; AC 0.652 vs 0.861 $p=0.020$; EP 130.421 vs 94.367 $p=0.017$. Регресионните ни модели показаха асоциация на лечението с упадацитиниб с показатели за повишена артериална ригидност. При анализ с PWV като зависима променлива упадацитиниб беше значим предиктор за по-високи стойности в сравнение с контролната група ($\beta=0.80$; $p=0.035$). Анализът с AI% не показва статистически значими разлики между терапевтичните групи,

макар да се наблюдава тенденция към по-високи стойности при пациентите на упадациитиниб ($\beta=6.28$; $p=0.118$). В анализа с β -индекс не се установи значим ефект на лечението с упадациитиниб спрямо контролната група. По отношение на артериалния комплайънс (АС) лечението с упадациитиниб се асоциира с по-ниски стойности в сравнение с контролите ($\beta=-0.1846$; $p=0.026$), което подсказва по-голяма ригидност. Накрая, при модел с еластичен модул (EP), пациентите на упадациитиниб имаха значимо по-високи стойности спрямо здравите контроли ($\beta=28.03$; $p=0.040$). Тези резултати предполагат влошена съдова функция при болните, лекувани с JAK инхибитора упадациитиниб. Тези наши резултати, въпреки тяхната некатегоричност, показват, че различните имуносупресори не са взаимозаменяеми относно техния сърдечно-съдов ефект. В достъпната литература данните за този проблем са малко. Открихме само едно проучване, изследващо PWV при болни, лекувани с JAK инхибитори след тримесечно лечение [Anyfanti P, et al. *Diagnostics*. 2024;14:834.]. Авторите не откриват значимо повлияване на стойностите на кръвното налягане, артериалната ригидност и cIMT, с изключение на повишена нощна PWV. Но за сметка на това авторите откриват промени в микросъдовата циркулация при проведена капиляроскопия, резултат, изискващ допълнителни изследвания в тази насока. Съществува патофизиологична теза, че сигнализацията чрез JAK-STAT играе ключова роля в патогенезата на множество сърдечно-съдови заболявания [Kishore R, Verma SK. *JAKSTAT*. 2012;1:118–124.]. По-специално STAT1 и STAT3 участват в регулацията на възпалителния отговор, ендотелната дисфункция, ремоделирането на съдовата стена и сърдечната хипертрофия. Активирането на STAT1 обикновено се свързва с проапоптотични и провъзпалителни ефекти, докато STAT3 има по-протективна роля в сърдечната тъкан. STAT3 играе ключова защитна роля за сърдечно-съдовото здраве чрез потискане на възпалението, ограничаване на клетъчната смърт и стимулиране на ангиогенезата. При липса на STAT3 при животински модели с делеция на кодиращия ген се наблюдава засилена апоптоза и фиброза в сърцето, както и повишена секреция на възпалителни цитокини като TNF- α [Yu Z, Zhang W, Kone BC. *Biochem J*. 2002;367:97–105.; Bolli R, Stein AB, Guo Y, et al. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:589–597.]. STAT3 активира експресията на VEGF в кардиомиоцити, подпомагайки образуването на нови капиляри след инфаркт. Този ефект се засилва от IL-10, който чрез STAT3 подобрява микроциркулацията и преживяемостта на ендотелни прогениторни клетки (EPCs) [Krishnamurthy P, Thal M, Verma S, et al. *Circ Res*. 2011;109:1280–1289.]. Общо взето, STAT3 е ключов медиатор на кардиопротекция чрез модулиране на възпалението, съдовата регенерация и клетъчната устойчивост.

Нарушената регулация на STAT сигнализацията може да доведе до хронична ендотелна дисфункция, увеличена артериална ригидност и развитие на атеросклероза. Селективността на упадацитиниб към JAK1 спрямо JAK2/3 и TYK 2 добавя още едно ниво на сложност в патофизиологичната картина. Трябва да се има и предвид, че селективността на упадацитиниб не е абсолютна и се наблюдава известно повлияване и на другите тирозин кинази [Traves PG, Murray B, Campigotto F, et al. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:865–875.]. Асоциираните с лечението промени в маркерите за артериална ригидност (повишени стойности на PWV, EP и понижена AC) вероятно отразяват по-дълбоки механизми на въздействие върху JAK-STAT сигнализацията, включително потенциална дисрегулация на протективни STAT3 медиранни пътища и засилване на STAT1 свързаните възпалителни отговори. Тези хипотези налагат бъдещи изследвания за изясняване на дългосрочния сърдечно-съдов профил на JAK инхибиторите в контекста на хроничното възпаление.

5. Сравнение на резултатите от артериалната ригидност между двете лечебни групи

При сравнение на данните за артериалната ригидност между TNFi и упадацитиниб групите не открихме статистическа разлика помежду им: За PWV 6.417 vs 6.811 $p=0.539$; Beta stiffness 8.720 vs 9.511 $p=0.793$; за AI- % 19.390 vs 25.574 $p=0.241$; AC 0.708 vs 0.652 $p=0.710$; EP 113.024 vs 130.421 $p=0.529$. Проведеният регресионен анализ също не откри разлики по отношение на повечето маркери за артериална ригидност. При анализа с PWV разликата между групите не достига статистическа значимост ($\beta=0.319$; $p=0.555$) по отношение на AI%, пациентите на упадацитиниб демонстрират тенденция към по-високи стойности в сравнение с тези на TNF инхибитори ($\beta=7.75$; $p=0.119$), но и тази разлика не е статистически значима. При анализа на β -индекса също не се откри съществена разлика между двете терапевтични групи ($\beta=0.292$; $p=0.869$). За AC лечението с упадацитиниб също не се свързва с по-ниска еластичност в сравнение с TNF инхибитори ($\beta=-0.059$; $p=0.491$). Единствено при EP се наблюдава гранична тенденция към по-високи стойности при упадацитиниб спрямо TNF инхибиторите ($\beta=25.89$; $p=0.148$), но резултатът не е значим. Има ли разлика в ранните съдови промени при лечението с JAK инхибитори и TNFi, е необстойно изследван проблем и няма налични данни по наше знание в литературата. Съмнението, че JAK инхибиторите са свързани с повишен сърдечно-съдов риск, произлиза от проучването ORAL surveillance [Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:119–129.]. Проучването ORAL Surveillance проследява дългосрочната безопасност на тофацитиниб

в сравнение с TNF инхибитори при пациенти с ревматоиден артрит над 50 години с поне един допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор. Резултатите показват, че при пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване лечението с тофацитиниб (5 или 10 mg два пъти дневно) е свързано със значимо по-висок риск от големи сърдечно-съдови събития (MACE), включително миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт, в сравнение с TNF инхибиторите. Обратно, при пациенти без предшестващи сърдечно-съдови събития, но с присъстващи рискови фактори, разлика в риска между двете терапии не се установява, макар и възможността за малко повишен абсолютен риск при JAK инхибитори да не може да бъде напълно изключен. Интересен е въпросът дали тези резултати могат да се екстраполират като класов ефект на всички JAK инхибитори, или са пряко свързани с неселективността на тофацитиниб при инхибицията на JAK1-3 и TYK2. Въздействието на различните селективни JAK инхибитори върху сърдечно-съдовия риск остава неясно поради липса на директни сравнителни проучвания, но няколко популационни изследвания предоставят известна информация. Шведската програма ARTIS не установява повишен риск от големи сърдечно-съдови събития при пациенти с РА, лекувани с тофацитиниб или барицитиниб, като барицитиниб дори се асоциира с по-нисък риск от остър коронарен синдром в сравнение с пациенти, получаващи биологично TNF инхибитора етанерсепт [Frisell T, Bower H, Morin M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:601–610.]. Подобно, Hoisnard и колеги съобщават ниска честота на MACE при пациенти, лекувани с тофацитиниб (2.8 на 1000 пациент-години) или барицитиниб (5.2 на 1000 пациент-години) [Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:182–188.]. Систематичен преглед и метаанализ на Xie и съавт. показва, че TOF, BARI и упадацитиниб (UPA) не са свързани със значимо повишение на риска от MACE спрямо плацебо в рамките на 26 рандомизирани контролирани проучвания, макар много от тях да са с кратка продължителност [Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1048–1054.]. В по-нов систематичен преглед и метаанализ от Wei и съавтори също не е установена статистически значима разлика в честотата на MACE между различните JAK инхибитори [Wei Q, Wang H, Zhao J, et al. *Front Pharmacol.* 2023;14.]. Друг сравнителен анализ също разглежда безопасността на упадацитиниб спрямо TNFi, като разделя пациентите на 2 групи – такива с нисък риск от MACE и такива с висок. В пост-хок анализ на проучването SELECT-COMPARE е оценен балансът между ползите и рисковете от лечението с упадацитиниб (15 mg) спрямо адалимумаб (40 mg) при пациенти с ревматоиден артрит и различен сърдечно-съдов риск: група пациенти под 65

години без рискови фактори за ССЗ и група пациенти >65 години с един или повече сърдечно-съдови рискови фактори [Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(9):1130–1141.]. Резултатите показват, че при пациенти както с нисък, така и с висок кардиоваскуларен риск, честотата на сериозни събития като неоплазии, големи сърдечно-съдови събития (MACE) и венозен тромбоемболизъм е сходна между двете терапии, макар и леко повишена в групата с по-висок сърдечно-съдов риск. Обобщено, въпреки че при всички показатели пациентите на упатацитиниб показват тенденция към по-неблагоприятни стойности на артериална ригидност в сравнение с тези на TNF инхибитори, разликите не достигат статистическа значимост. Това предполага възможно по-неблагоприятно съдово влияние на JAK инхибитора, което обаче изисква допълнителни проучвания с по-голям обем от данни.

6. Повлияване на показателя за ендотелна дисфункция ADMA

Нашият сравнителен анализ не показва значими разлики в нивата на ADMA между трите изследвани групи ($F=0.432$, $df=2$, $p=0.651$). Корелационният анализ не показва значими връзки с продължителността на болестта, вида използван медикамент или болестната активност, но се откри значима взаимовръзка с текущо тютюнопушене (Spearman's $\rho=0.332$, $p=0.034$), като и двата регресионни анализа показаха такава взаимовръзка ($\beta=0.197$; $p<0.001$ в първия модел; $\beta=0.177$; $p=0.001$ във втория модел). Такава взаимовръзка е наблюдавана и от други автори, като тютюнопушенето води до значително по-високи нива на ADMA – до 80% повече спрямо непушачи [Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. *Hypertension.* 2006;48(2):278–285.]. Този ефект е пряко зависим от директната модулация на DDAH/ADMA/NOS пътя от никотина и е свързан освен с повишен кардиоваскуларен риск и с други странични ефекти на тютюнопушенето като например еректилната дисфункция и микросъдовата мозъчна увреда [Jiang DJ et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;349:683–693.; Tostes RC et al. *J Sex Med.* 2008;5:1284–1295.; Gao Q et al. *J Neurol Sci.* 2015;354:27–32.]. Връзката между ADMA и РА също е сравнително добре проучена. В един метаанализ, обхващащ 16 проучвания и 1365 участници, нивата на ADMA са значимо повишени при РА пациенти ($SMD=0.84$; 95% CI 0.32–1.35) [Zhao CN et al. *Amino Acids.* 2019;51:773–782.]. Това повишение е по-изразено при пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ) ≥ 24 , продължителност на заболяването ≥ 8 години, възраст под 50 години и умерена болестна активност (DAS28 между 3.2 и 5.1). Интересно, че при по-възрастни пациенти (≥ 50 години), с по-кратка продължителност на заболяването (< 8 години) или висока болестна

активност ($\text{DAS28} \geq 5.1$), не се установява съществена разлика. Трябва да се има предвид, че този метаанализ включва проучвания със значителна хетерогенност ($I^2=93.70\%$, $P<0.001$), което затруднява интерпретирането на тези резултати. Друг метаанализ⁵⁰⁵ на 14 проучвания с общо 1473-ма участници също показва, че пациентите с РА имат значително по-високи серумни/плазмени нива на ADMA в сравнение със здрави контроли ($\text{SMD}=1.02$, $95\% \text{ CI}=0.49-1.55$). Нивата на ADMA в този метаанализ корелират с възрастта, като само при пациенти >50 -годишна възраст са повишени спрямо контролите ($\text{SMD}=1.48$, $95\% \text{ CI}=0.67-2.02$), но корелации с продължителността на болестта и активността не са наблюдават ($\beta=0.019$, $p=0.782$ и $\beta=0.161$, $p=0.757$) [Zafari P et al. Clin Rheumatol. 2020.;39(1):127–134.]. Интересен е въпросът за ефекта на лечението на РА върху този показател на ендотелна дисфункция. Има данни, че ниски дози преднизолон са свързани с понижаване на стойностите на ADMA при болни с РА [Radhakutty A et al. Atherosclerosis. 2017;266:190-195.]. Въпреки че има патофизиологична причина метотрексат да редуцира нивата на ADMA поради предизвиканата от него консумация на 5-метилтетрахидрофолат, последвана от инхибиране на реметилирането на хомоцистеин до метионин, такъв ефект в обсервационно проучване с метотрексат още не е наблюдаван [Turriel M et al. Cardiovasc Ther. 2010.; Fiskerstrand T et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997.]. Някои проучвания върху ефекта на tNF инхибиторите спрямо ADMA показват редукцията при пациенти с РА след тяхното започване, докато едно проучване не показва ефект върху ADMA след започване на лечение с тофацитиниб.

7. Ефект на възрастта и пола върху маркерите за съдова увреда

Възрастта корелираше с маркерите за съдова увреда и в трите групи и беше основен предиктор за промените в артериалната ригидност от проведения регресионен анализ. В нашата изследвана група се наблюдава корелация на мъжкия пол с AC при болните, лекувани с TNF ($p=0.466$, $p=0.002$), за AI% в контролата ($p=-0.364$, $p=0.048$), а в групата за упадацитиниб не открихме корелации. Мъжкият пол също показва положителна взаимовръзка със стойността на AC в регресионния анализ ($\beta=0.2560$; $p=0.042$), като за другите показатели на съдова увреда се наблюдаваха тенденции, които не достигнаха статистическа значимост. Тези разнопосочни данни относно пола на болните най-вероятно са свързани с много малкото пациенти от мъжки пол, включени в нашето проучване. Зависимостите на артериалната ригидност с възрастта и пола са добре описани в литературата. Артериалната ригидност се влияе съществено от възрастта и

пола. Данните от мащабни популационни проучвания показват, че PWV се повишава прогресивно с напредване на възрастта както при мъжете, така и при жените [Lu Y et al. *EBioMedicine*. 2023;92:104619.]. При по-младите възрастови групи (20–40 години) мъжете имат по-високи стойности на baPWV и cfPWV, което отразява по-бърза загуба на еластичност на съдовата стена в сравнение с жените. Тази разлика обаче се свива с напредване на възрастта. При baPWV изравняването между половете започва около 60-годишна възраст и става особено изразено след 70 години, когато при жените се наблюдава рязко ускоряване на артериалното втвърдяване. При cfPWV разликата между половете е по-устойчива във времето, но също значително намалява в напреднала възраст. Този феномен се обяснява основно с хормонални фактори – преди менопаузата жените имат известна протекция, дължаща се на естрогена. Естрогенът стимулира експресията на ендотелна азотен оксид синтаза (eNOS), което води до увеличена бионаличност на NO и съответно вазодилатация и намалена пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки [Chambliss KL & Shaul PW. *Endocr Rev*. 2002;23(5):665-686.]. NO е от съществено значение за вазодилатацията и инхибирането на пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки. При намаляване на нивата на естроген по време на менопауза продукцията на NO спада, което допринася за повишен съдов тонус и артериална ригидност [Iqbal J & Zaidi M. *Endocrinology*. 2009;150(8):3443-3445.]. Освен това менопаузата е свързана с увеличен оксидативен стрес, който усилва разграждането на NO и подпомага развитието на ендотелна дисфункция. Проучвания, сравняващи жени в менопауза и жени със запазена менструация, показват значително повишена артериална ригидност след изравняване спрямо типични съдови рискови фактори: ИТМ, предишни сърдечно-съдови събития, гломерулна филтрация, диабет, артериално налягане, тютюнопушене и други [Vallée A. *Maturitas*. 2025;198:108608.]. Влошаването на артериалната ригидност с възрастта е от значение за лечебния процес при болните с РА поради високата смъртност от сърдечно-съдови събития при тази популация. Проучвания показват, че съдовата възраст при РА не съответства на хронологичната. Изследвания с КТ ангиографии на коронарни артерии показват значително натрупване на калциеви плаки при РА спрямо контроли, изравнени за възраст, като персистиращата възпалителна активност е основен фактор, засилващ този процес на ранно съдово стареене [Hansen PR et al. *Eur J Intern Med*. 2019;62:72-79.].

8. Ефект на болестната активност, продължителността на болестта и продължителността на прием на медикамента върху маркерите за съдова увреда

В нашето проучване получихме разнопосочни резултати относно как болестната активност, продължителността на болестта и продължителността на лечението повлияват маркерите за съдова увреда. Нашите резултати показаха, че болестната активност и хроничността на заболяването са значими фактори за развитието на съдова увреда при пациентите с ревматоиден артрит. При групата, лекувана с TNF инхибитори, продължителността на заболяването беше в значима положителна корелация с PWV ($r=0.369$, $p=0.018$), β -ригидността ($r=0.327$, $p=0.037$) и EP ($r=0.368$, $p=0.018$), както и в отрицателна корелация със съдовия комплайънс (AC) ($r=-0.429$, $p=0.005$). Индексът на клинична активност (CDAI) се открии като независим предиктор за съдовата функция. По-високите му стойности се асоциираха със значимо повишаване на PWV ($\beta=0.155$; $p=0.039$) и с понижаване на AC ($\beta=-0.0237$; $p=0.049$), което показва връзка между активната болест и увеличената артериална ригидност. Освен това продължителността на лечението се оказва значим фактор, като по-дългият терапевтичен курс беше свързан с повишен EP ($\beta=5.82$; $p=0.028$). Подобно, по-високите стойности на CDAI също корелираха с увеличен EP ($\beta=4.61$; $p=0.049$), което допълнително потвърждава ролята на активното възпаление в ремоделирането на съдовата стена. Тези данни подчертават, че именно високата болестна активност и натрупаният ефект от продължителността на заболяването и лечението са основните фактори, водещи до прогресивно влошаване на артериалната еластичност и структурна съдова увреда. Въпреки това композитните индекси DAS28-CRP и DAS28-ESR не показаха значими корелации или независими асоциации с маркерите за съдова увреда, също така острофазовите показатели (СУЕ, CRP) не показаха значими корелации. Продължителността на болестта е доказан рисков фактор за ранна атеросклероза и от други автори. Проучване на Mercado и съавтори, обхващащо 106 пациенти с ревматоиден артрит (РА), без традиционни рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания, изследва въздействието на дължината на болестта върху артериалната ригидност, измерена чрез cfPWV [Vázquez-Del Mercado M et al. *Medicine*. 2017;96(33):e7862.]. Данните показват, че cfPWV корелира позитивно с възрастта ($r=0.450$; $p<0.001$), но също така и с продължителността на заболяването ($r=0.340$; $p<0.001$). Степените на артериална ригидност се увеличават значимо при пациенти с продължителност на болестта ≥ 10 години (8.4 ± 1.8 м/с), сравнено с тези с < 2 години (7.0 ± 0.8 м/с) или 2–10 години (7.8 ± 1.3 м/с). От приложения мултивариантен анализ се показва, че всяка допълнителна година с РА увеличава cfPWV с $\beta=0.072$, в сравнение с $\beta=0.054$ за всяка година биологична възраст. Друго кроссекционно проучване от Sliem и съавтори върху 63-ма пациенти с РА, показва, че 75% от болните с

повишена аортна ригидност са с продължителност на болестта над 10 години[Sliem H, Nasr G. J Cardiovasc Dis Res. 2010;1(3):110-115.]. Но пък други автори не откриват повишаване на аортната ригидност с по-висока продължителност на болестта[Taverner D, et al. Sci Rep. 2019;9(1):4543.]. Систематичен преглед и метаанализ на 38 проучвания показва, че cfPWV е значително повишена при пациенти с ревматоиден артрит в сравнение със здрави контроли (WMD=1.10 м/с; 95% CI: 0.84–1.35), като възрастта, продължителността на заболяването и нивата на СУЕ са свързани с повишени стойности на cfPWV[Wang P, et al. Arch Med Res. 2019;50(7):401-412.]. Допълнителният подгрупов анализ показва, че пациенти под 50-годишна възраст, с продължителност на заболяването под 6 години и с ESR ≥ 20 mm/h имат по-високи cfPWV стойности в сравнение с пациенти на ≥ 50 години, с продължителност на заболяването ≥ 6 години и ESR < 20 mm/h. Тези резултати подчертават сложното взаимодействие между възпалителната активност, възрастовите промени и натрупаната давност на заболяването в ускоряването на съдовото стареене при РА и че механичното натрупване на продължителност на болестта не е надежден фактор за предикция на съдовите увреди при конкретен пациент. Интересен е въпросът как болестната активност повлиява съдовата ригидност при РА. Проспективното проучване JointHeart проследява 214 пациенти с ревматоиден артрит, при които артериалната ригидност се оценява чрез cf-PWV за период от три години[Linde A, et al. Blood Press. 2024;33(1)]. Резултатите показват, че по-висока болестна активност, измерена чрез DAS28-CRP, е независимо свързана с увеличаване на cf-PWV. При пациентите със средни и високи стойности на DAS28-CRP, cf-PWV беше значително по-висока в сравнение с тези в ремисия или с ниска активност на болестта. В многофакторен модел, коригиран за възраст, пол, ИТМ и диабет, увеличение на DAS28-CRP с една единица се свързваше с повишение на cf-PWV с приблизително 0.3 m/s. Това подкрепя хипотезата, че активното възпаление допринася за ускорена съдова ригидност и повишен сърдечно-съдов риск при пациенти с РА. Метаанализът на Ambrosino и съавтори, включващ 25 проучвания с 1472-ма пациенти с РА и 1583 контроли и оценяващ влиянието на възпалителната активност върху показателите за артериална ригидност (aortic-PWV, ba-PWV, AIx и AIx@75), установява, че пациентите с РА имат значително по-високи стойности на всички показатели в сравнение със здрави контроли[Ambrosino P, et al. Ann Med. 2015;47(6):457-467.]. Проведеният метарегресионен анализ показва, че DAS28 оказва значимо въздействие върху aortic-PWV ($Z=2.95$; $p=0.003$) и AIx ($Z=3.50$; $p=0.0005$), нивата на CRP – върху AIx ($Z=4.37$; $p=0.00001$) и AIx@75 ($Z=4.76$; $p<0.001$), докато СУЕ оказва влияние върху

aortic-PWV ($Z=2.25$; $p=0.02$). Но други автори не откриват ефект на болестната активност върху артериалната ригидност. В кроссекционно проучване върху 95 пациенти Youssef и съавтори откриват само слаба корелация между болестната активност и AoI [Youssef G, et al. *Egypt Heart J.* 2018;70:35–40.]. Интересен е и въпросът дали постигането на ремисия води до подобряване на артериалната ригидност. В рандомизираното контролирано проучване на Tam и съавтори включват 120 пациенти с ранен РА (средна продължителност на заболяването <12 месеца), които не са получавали предходно болест-модифицираща терапия. Пациентите са рандомизирани в две групи: едната, при която терапевтичната цел е ремисия според SDAI ≤ 3.3 ($n=60$), и другата – ремисия според DAS28 <2.6 ($n=60$). И в двете групи е приложена treat-to-target стратегия със стъпаловидна ескалация на терапията и проследяване на всеки три месеца. След 12 месеца проследяване не се установиха статистически значими разлики между двете групи по отношение на скоростта на пулсовата вълна (PWV) и аугментационния индекс (Aix). Средната промяна в PWV е била +0.12 m/s в групата SDAI и +0.14 m/s в групата DAS28 ($p>0.05$), докато при Aix е отчетено намаление с -0.5% в SDAI групата и -0.3% в DAS28 групата ($p>0.05$). Въпреки липсата на разлики между индексите, постигането на устойчива ремисия се оказва най-значимият предиктор за стабилизиране на съдовата функция. Проведеният post-hoc анализ показва, че пациентите, които достигат до ремисия (независимо от използвания индекс), имат значително по-ниска прогресия на PWV спрямо тези, които остават с умерена или висока активност (средна разлика -0.22 m/s, $p=0.03$). В нашето проучване открихме корелация между CDAI и маркерите на съдова ригидност, но нямаше връзка между DAS28-CYE и CRP. Това наблюдение може би се дължи на специфичния ефект на таргетното болестопроменящо лечение върху композитните показатели на активност. Значителното повлияване на острофазовите показатели от биологичните и таргетно-синтетичните лечения е възможно да изкривява резултатите от индексите на активност, използващи CYE и CRP. Тази теза се подкрепя от проучвания на други автори. Метаанализ на Janke и сътр. изследва този проблем [Janke K, et al. *BMC Rheumatol.* 2022;6:82.]. Авторите сравняват DAS28, SDAI, CDAI и ACR/EULAR Boolean ремисия върху база от 60 рандомизирани клинични проучвания с биологични средства и JAK инхибитори, включващи над 22 000 пациенти. Резултатите показват, че индексите, които включват острофазови показатели (CRP/ESR) като DAS28 и в по-малка степен SDAI, по-често водят до отчетливо по-големи ефекти на терапиите в сравнение с индекси, базирани изцяло на клинична оценка (CDAI). Това се наблюдава най-изразено при IL-6 инхибиторите (тоцилизумаб, сарилумаб), където ефектите върху

ремисия и ниска активност изглеждат до два пъти по-високи, когато се използва DAS28. Подобна тенденция, макар и по-слабо изразена, е регистрирана и за JAK инхибиторите. Тези резултати демонстрират механистично обусловено изкривяване: медикаментите, които директно потискат CRP и други възпалителни медиатори, могат да изглеждат по-ефективни в индекси, които включват лабораторни параметри, дори когато реалното клинично подобрение не е пропорционално. В този контекст CDAI, който се базира единствено на клинични показатели (болезнени и оточни стави, глобална оценка от пациент и лекар), се очертава като най-надежден инструмент за сравнителна ефективност, тъй като избягва систематичното надценяване на определени терапии. Авторите препоръчват именно CDAI да бъде използван като първостепенен критерий при интерпретацията на данни от клинични изпитвания и в бъдещи сравнителни изследвания. Такива наблюдения имат и други автори. Santos и сътр. установяват, че DAS28-CRP системно надценява ремисията и допуска остатъчна активност на заболяването, докато SDAI и CDAI демонстрират по-добър баланс между чувствителност и специфичност спрямо Boolean дефиницията и са по-практични за приложение[Santos IA, et al. PLoS One. 2022;17:e0273789.]. В подкрепа на тези наблюдения Brkić и сътр. показват, че при една и съща кохорта едва 23% от пациентите покриват критериите за ремисия по Boolean, срещу цели 73% по DAS28(3)-CRP, като значителна роля за тези разлики има Patient Global Assessment (PGA), който често отразява и неинфламаторна болка[Brkić A, et al. Rheumatol Ther. 2022;9:1531–1547.]. Тези резултати подчертават, че различните дефиниции не са взаимозаменяеми и могат съществено да променят клиничната интерпретация на лечението и оценката на неговата ефективност. Натрупаните доказателства показват, че изборът на композитен индекс променя величината и дори посоката на сравнителните ефекти от лечението при РА. Индекси с острофазови показатели (DAS28/SDAI) системно фаворизират терапии, които директно потискат CRP/ESR (напр. IL-6/JAK), докато CDAI – като неизползващ острофазови показатели, клинично базиран инструмент – дава по-консервативни и вероятно по-безпристрастни оценки; това е в съзвучие и с актуализираните ACR/EULAR дефиниции за ремисия. В резултат, за сравнителна ефективност и head-to-head анализи е разумно CDAI да бъде основна метрика, използвана при експерименти, включващи биологична терапия.

9. Силни и слаби страни на изследването

Изследването притежава редица силни страни. На първо място то е иновативно, тъй като за първи път сравнява ранни съдови промени при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с TNF инхибитори и упадацитиниб. Допълнителен плюс е наличието на контролна група и съпоставимостта на трите изследвани групи по възраст, болестна активност и давност на заболяването, което намалява риска от систематични грешки. Фокусът върху аортната ригидност като ранен индикатор за субклинична атеросклероза придава практическа значимост на резултатите и създава основа за по-точна стратификация на сърдечно-съдовия риск.

Наред с това трябва да се отчетат някои сериозни ограничения. Въпреки че използваното еднократно измерване на пулсовата вълнова скорост (PWV) чрез ехограф Aloka е лесно за приложение и изисква по-малко време и апаратура в сравнение със стандартните методи, то не е толкова добре валидирано и установено в клиничната практика, както carotid-femoral PWV (cfPWV) – „златния стандарт“. Кроссекционният дизайн на изследването не позволява установяване на причинно-следствени връзки, а единствено описателни асоциации; поради това е необходимо провеждане на наблюдателен (лонгитудинален) анализ с проследяване във времето, за да се валидират настоящите находки. Включването на допълнителни серологични маркери на съдово увреждане (напр. vWF, VCAM-1, ICAM-1) би подобрило и разширило интерпретацията на изведените данни. Относително малкият размер на извадката и възможното влияние на неконтролирани фактори (тютюнопушене, метаболитни заболявания, съпътстваща медикация) също трябва да бъдат взети предвид. Поради това е необходимо провеждането на бъдещи наблюдателни (лонгитудинални) проучвания, които да валидират и разширят настоящите резултати.

VI. ИЗВОДИ

1. Ехографските показатели за артериална ригидност могат да се използват като надеждни маркери за ранна съдова увреда при пациенти с РА. Установени са по-високи стойности при upadacitinib спрямо контролите и тенденция за повишени стойности при TNFi, без статистическа значимост. При директно сравнение на двете терапевтични групи (TNFi vs upadacitinib) не се откриват статистически значими разлики в артериалната ригидност.
2. Нивата на ADMA не се различават между контролите и двете лечебни групи, както и между TNFi и upadacitinib. ADMA е зависим единствено от тютюнопушене.
3. Лечението с upadacitinib води до характерно повишение на общия холестерол, LDL и HDL спрямо TNFi и контролите, отразяващо добре описаните ефекти на JAK инхибиторите и липидният парадокс при РА. Нивата на HDL показващ защитен ефект относно артериалната ригидност, а другите липидни показатели не показаха директна връзка.
4. Upadacitinib води до повишаване на общ холестерол, LDL и HDL спрямо контроли и TNFi. Установена е връзка между артериалната ригидност и болестната активност (особено CDAI), докато ADMA не корелира с активността. CDAI е най-надеждният композитен индекс за отразяване на съдовите промени.
5. Framingham Risk Score корелира с показателите на артериалната ригидност и отразява ранната съдова увреда. Многовариантният регресионен анализ определя болестна активност, продължителност на болестта и терапевтичния режим като независими фактори, асоциирани със съдова увреда.

VII. ПРИНОСИ

Приноси на дисертацията

Методологични приноси

1. Проведено е първото клинично изследване, което директно сравнява влиянието на TNF-инхибитори и JAK-инхибитора упадацитиниб върху ранни маркери на съдова увреда при пациенти с ревматоиден артрит.
2. Въведена е ехографска оценка на артериалната ригидност (PWV с Aloka), представляваща достъпен и приложим метод за детекция на ранна съдова дисфункция.

Научни приноси

1. Доказана е надеждността на ехографските показатели за артериална ригидност като маркери за ранна съдова увреда при РА.
2. Установено е, че пациентите на упадацитиниб имат по-висока артериална ригидност спрямо контролите, докато TNF-инхибиторите показват само тенденция към подобен ефект.
3. Показано е, че упадацитиниб води до характерно повишение на общия холестерол, LDL и HDL.
4. Показано е, че ADMA не се повлиява отлечението, но е силно зависим от тютюнопушенето – важна находка за популацията с РА.
5. Определени са независими фактори, асоциирани със съдова увреда: давност на заболяването, болестна активност и вид на терапия.
6. Потвърдено е, че Framingham Risk Score корелира с ехографските показатели за артериална ригидност и отразява ранни съдови промени при РА.

Практически приноси

1. Установено е, че CDAI най-точно корелира с маркерите за съдова увреда, което определя неговото предимство пред DAS28-CRP и DAS28-ESR в клиничната практика.
2. Показана е значимата роля на контрола върху болестната активност за ограничаване на артериалната ригидност и сърдечно-съдовия риск.
3. Подчертана е необходимостта от рутинно проследяване на липидния профил при пациенти на биологични средства и JAK-инхибитори.
4. Резултатите подпомагат индивидуализираната оценка на сърдечно-съдовия риск и насочват към персонализирано лечение и проследяване при РА.

VIII. Списък на публикациите

1. Dimova-Mileva M, Gerganov GA, Georgiev TA. Impact of the treatment with TNF inhibitors and JAK Inhibitors on arterial stiffness and lipid parameters in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2025;26(Supplement_1). doi:10.1093/ehjci/jeae333.407
2. Gerganov G, Dimova-Mileva M, Markov M, et al. ABS0086 HOW DISEASE ACTIVITY AFFECTS ULTRASONOGRAPHIC MARKERS OF ARTERIAL STIFFNESS IN RA PATIENTS TREATED WITH TNF INHIBITORS AND JAK INHIBITORS. *Ann Rheum Dis*. 2025;84:1647. doi:10.1016/j.ard.2025.06.1065
3. Gerganov G, Georgiev T, Dimova M, Shivacheva T. Vascular effects of biologic and targeted synthetic antirheumatic drugs approved for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. Published online March 30, 2023. doi:10.1007/s10067-023-06587-8

IX. Благодарности

Изразявам дълбока благодарност към научните ми ръководители доц. Димова и доц. Георгиев, към консултанта на дисертацията и мой ментор по време на специализацията – доц. Шивачева, както и към целия екип на Клиниката по ревматология за тяхното съдействие при подбора на пациенти, провеждането на изследванията и анализа на данните. Сърдечно благодаря на доц. Червенков за оказаната помощ при извършването на лабораторните изследвания и на доц. Николова за незаменната ѝ подкрепа при осъществяването на статистическия анализ. Изказвам искрената си благодарност и към моето семейство – на моята половинка Виктория и на дъщеря ми Миа, която се роди по време на изпълнението на дисертационния труд. Благодаря и на майка ми Мария за постоянната ѝ подкрепа още от подготовката ми за следване по медицина. Посвещавам този труд на баща ми Александър, който си отиде по време на моята докторантура.