

СУБКЛИНИЧНА АТЕРОСКЛЕРОЗА И КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИСК ПРИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Пламена Хараланова¹, Ирина Момчева²,
Антония Кишева³

¹Медико-диагностична лаборатория „Лина“ –
Бургас

²Отделение по ревматология, УМБАЛ – Бургас

³Първа катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

РЕЗЮМЕ

Различните възпалителни ревматични заболявания (IRD) са свързани и с акцелерирана атеросклероза, повишена сърдечносъдова заболеваемост (ССЗ) и смъртност. Клетки, хемокини, цитокини, протеази, автоантитела, адхезионни молекули и сигналният път OPG/RANKL/RANK, които участват в автоимунното възпаление, могат директно да засегнат всички структури на сърдечносъдовата система, вкл. миокард, сърдечни клапи, перикард, проводна система и съдове. Взаимодействието между факторите на възпалението и обичайните сърдечносъдови рискови фактори води до активиране на атеросклеротичния процес. Нито един от разработените до момента модели за оценка на риска от СС събития не е универсален и подходящ за всички групи пациенти, а прилагането им при пациенти с IRD крие опасност от подценяване на възможността от развитие на сърдечносъдови инциденти и усложнения. В този преглед се фокусираме върху връзката между хронично възпаление, атеросклероза и ССЗ, въздействието на обичайните и на новооткритите рискови фактори и взаимодействието между тях, което се явява особено важно за оценка на сърдечносъдовия риск. Насочваме вниманието към някои достъпни за рутинната практика маркери за ранна диагностика на атеросклеротични промени при пациенти с IRD и тяхната приложимост и информативност. Мултидисциплинарното сътрудничество и оценката на рискови фактори в предклиничен стадий са в полза на ранната диагностика и профилактика при пациенти с IRD.

Ключови думи: възпалителни ревматични заболявания, атеросклероза, сърдечносъдов риск, хронично възпаление

Различните възпалителни ревматични заболявания (IRD) като ревматоиден и псориатичен артрит, спондилоартрити, васкулити и системен лупус еритематозус (СЛЕ) са инвалидизиращи заболявания със значителна тежест върху системите на здравеопазване в световен мащаб. В наши дни разполагаме с достатъчно научни доказателства,

SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Plamena Haralanova¹, Irina Momcheva²,
Antoniya Kisheva³

¹Lina Medical and Diagnostic Laboratory,
Burgas, Bulgaria

²Department of Rheumatology,
Burgas University Hospital, Bulgaria

³First Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna,
Bulgaria

ABSTRACT

Various inflammatory rheumatic diseases (IRDs) are associated with accelerated atherosclerosis, increased cardiovascular morbidity and mortality. Cells, chemokines, cytokines, proteases, autoantibodies, adhesion molecules, and the OPG/RANKL/RANK signaling pathway involved in autoimmune inflammation can directly affect all structures of the cardiovascular system, including the myocardium, cardiac valves, pericardium, conduction system, and vessels. The interaction between inflammatory factors and conventional cardiovascular risk factors leads to the activation of the atherosclerotic process. None of the risk assessment models developed so far are universal and suitable for all patient groups, and their application in patients with IRD carries the risk of underestimating the possibility of developing cardiovascular events and complications. In this review, we focus on the relationship between chronic inflammation, atherosclerosis, and cardiovascular diseases (CVDs), as well as the impact of conventional and newly discovered risk factors, and their interaction, which is particularly important for assessing cardiovascular risk. We draw attention to some markers available in routine practice for the early diagnosis of atherosclerotic changes in patients with IRD, their applicability, and the amount of information they carry. Multidisciplinary collaboration and risk factor assessment in the preclinical stage are beneficial for early diagnosis and prevention in patients with IRD.

Keywords: inflammatory rheumatic diseases, atherosclerosis, cardiovascular risk, chronic inflammation

Various inflammatory rheumatic diseases (IRDs), such as rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis, spondyloarthritis, vasculitis, and systemic lupus erythematosus (SLE), are debilitating conditions with a significant burden on healthcare systems worldwide. Nowadays, we have enough scientific evidence that chronic, even low-grade inflammation, can become a “silent” killer, participating in the pathogenesis of

че хроничното, дори и нискостепенно възпаление, може да се превърне в „тих“ убиец, участвайки в патогенезата на кардиоваскуларни заболявания, неоплазии, диабет тип 2 и други състояния. Още повече, че при част от болните независимо от ранното започване на лечение, включително и такова с биологични средства, персистира висока възпалителна активност (63). IRD са свързани и с акцелерирана атеросклероза, повишена сърдечно-съдова заболяемост (ССЗ) и смъртност. В този преглед се фокусираме върху връзката между хронично възпаление, атеросклероза и ССЗ, въздействието на обичайните и на новооткритите рискови фактори и взаимодействието между тях, което се явява особено важно за оценка на сърдечно-съдовия риск (63).

Отдавна са известни **обичайните за ССЗ рискови фактори** - пол, тютюнопушене, артериалната хипертония, инсулинова резистентност, затлъстяване, количество и качество на липопротеините, съпътстващи бъбречни заболявания, болести на пародонта, хиперурикемия, хипотиреоидизъм, сънна апнея и дефицит на витамин D. Отчита се и значението на различни епигенетични механизми. С не по-малка важност обаче, що се отнася за IRD, са и т.нар. **новооткрити рискови фактори, които** включват системното възпаление и имунологичните аномалии, които индуцират субинтимално възпаление и ендотелна дисфункция с по-голяма честота отколкото при пациенти без IRD. В процеса на възпаление взимат участие провъзпалителни клетки, хемокини, цитокини, протеази, автоантитела и адхезионни молекули (63). Те могат директно да засегнат всички структури на сърдечно-съдовата система, вкл. миокард, сърдечни клапи, перикард, проводна система и съдове (2,3). Взаимодействието между факторите на възпалението и обичайните сърдечно-съдови рискови фактори води до активиране на атеросклеротичния процес (1). Ето защо маркерите за висока активност и/или за тежест на IRD са свързани с повишен сърдечно-съдов риск (63).

Друг фактор, имащ отношение към атерогенезата, е сигналният път OPG/RANKL/RANK, който проявява плейотропни ефекти върху костния метаболизъм и имунната система. Повишените плазмени нива на OPG могат да се окажат фактор за васкуларна калцификация, ранна атеросклероза и ендотелна дисфункция (4). Въпреки че експерименталните модели на атеросклероза подкрепят патогенетичната роля на антифосфолипидните антитела, няма ясни доказателства за преждевременна атеросклероза при пациентите с антифосфо-

cardiovascular diseases (CVDs), neoplasms, type 2 diabetes, and other conditions. Furthermore, in some patients, despite early treatment initiation, including biologics, high inflammatory activity persists (63). Inflammatory rheumatic diseases are also associated with accelerated atherosclerosis, and increased cardiovascular morbidity and mortality. In this review, we focus on the relationship between chronic inflammation, atherosclerosis, and CVD, the impact of conventional and newly discovered risk factors, and their interaction, which is particularly important for assessing cardiovascular risk (63).

Conventional CVD risk factors are well-known, including gender, smoking, hypertension, insulin resistance, obesity, quantity and quality of lipoproteins, accompanying renal diseases, periodontal diseases, hyperuricemia, hypothyroidism, sleep apnea, and vitamin D deficiency. The importance of various epigenetic mechanisms is also recognized. However, for IRD, there are the so-called newly discovered risk factors that include systemic inflammation and immunologic abnormalities that induce subclinical inflammation and endothelial dysfunction more frequently than in patients without IRD. In the process of inflammation, proinflammatory cells, chemokines, cytokines, proteases, autoantibodies, and adhesion molecules participate (63). They can directly affect all structures of the cardiovascular system, including the myocardium, cardiac valves, pericardium, conduction system, and vessels (2,3). The markers of high activity and/or severity of IRD are associated with increased cardiovascular risk (63).

Another factor related to atherogenesis is the OPG/RANKL/RANK signaling pathway, which exhibits pleiotropic effects on bone metabolism and the immune system. Elevated plasma levels of OPG may be a factor in vascular calcification, early atherosclerosis, and endothelial dysfunction (4). Although experimental models of atherosclerosis support the pathogenic role of antiphospholipid antibodies, there is no clear evidence of premature atherosclerosis in IRD patients. Atherosclerosis in patients with antiphospholipid syndrome (APS), as well as in systemic sclerosis, differs from typical atherosclerosis. Ischemic events in APS are more likely to be caused by the prothrombotic effect of the disease rather than enhanced atherosclerosis (1). In systemic sclerosis, fibrotic changes in the vascular wall, leading to endothelial dysfunction and microvascular disease, play a leading role.

In ankylosing spondylitis, myocardial involvement can occur in 2 to 20% of cases, with the most common manifestation being first-degree atrioventricular (AV) block. Hip blocks and rhythm disturbances occur less

липидния синдром (АРА), както и при системна склероза. Ишемичните събития при АРА е вероятно да бъдат причинени от протромботичния ефект на заболяването отколкото от засилена атеросклероза (1). При системна склероза водеща роля имат фиброзните промени в съдовата стена, водещи до ендотелната дисфункция и микроваскуларната болест.

При анкилозиращ спондилит в 2 до 20% от случаите може да има ангажиране на миокарда, като най-честата манифестация е АВ блок първа степен. С по-ниска честота са бедрени блокове и ритъмни нарушения. Нарушенията в ритъма и проводимостта се появяват по-често при HLA-B27-положителни пациенти (5). Рискът от сърдечна недостатъчност при тези болни е 1,34 пъти по-голям отколкото при контролите (9).

Много проучвания отбелязват пряката връзка на РА с атеросклерозата и липсата на зависимост от обичайните рискови фактори (11,12,13). Клапната болест е най-честата сърдечна аномалия, потвърдена чрез ехокардиография или при аутопсии, налична при 30% от пациентите с ревматоиден артрит, като най-честата форма е митралната регургитация (5,6).

Ранното откриване на специфични форми на сърдечно засягане при пациенти с IRD са от съществено значение, поради което при тях електро- и ехокардиографската оценка трябва да се превърнат в рутинни изследвания. Използвайки трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ), Guedes et al. доказват наличие на митрална регургитация при 80% от пациентите с РА в сравнение с 37% в контролната популация (7). Рискът от миокардна дисфункция и застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) е висок при пациенти с РА, като ЗСН е важен фактор за повишената смъртност при РА, дори в по-голям процент от ишемичната болест на сърцето (8). При РА често се установява перикардит, като при тежка форма на заболяването той се открива в 30% до 50% от случаите, включително като случайна находка или при аутопсия, въпреки липсата на клинична изява (3,10). Няколко проучвания показват двукратно увеличение на честотата на миокарден инфаркт при пациенти с РА в сравнение с контролите (16). Ускорената атеросклероза, нестабилните плаки с повишен риск от деструкция на същата са механизми, които обясняват по-високия риск от инфаркт при пациенти с РА в сравнение с индивиди без РА (13). Подобни данни от метаанализи са публикувани и за пациенти с псориатична болест и СЛЕ (14,15).

Ендотелната дисфункция, отношението интима-

frequently. Rhythm and conduction disturbances are more common in HLA-B27-positive patients (5). The risk of heart failure in these patients is 1.34 times greater than in controls (9).

Many studies have noted a direct relationship between RA and atherosclerosis, independent of conventional risk factors (11,12,13). Valvular disease is the most common cardiac abnormality confirmed by echocardiography or autopsy, present in 30% of rheumatoid arthritis patients, with the most common form being mitral regurgitation (5,6).

Early detection of specific forms of cardiac involvement in patients with IRDs is of paramount importance. Therefore, electro- and echocardiographic assessments should become routine in these patients. Using transesophageal echocardiography (TEE), Guedes et al. demonstrated mitral regurgitation in 80% of RA patients compared to 37% in the control population (7). The risk of myocardial dysfunction and congestive heart failure (CHF) is higher in RA patients, and CHF is a significant factor in increased mortality in RA, even more so than ischemic heart disease (8). Pericarditis is often found in RA, with a severe form present in 30% to 50% of cases, including as an incidental finding or on autopsy, despite the absence of clinical symptoms (3, 10). Several studies have shown a twofold increase in the frequency of myocardial infarction in RA patients compared to controls (16). Accelerated atherosclerosis and unstable plaques with a higher risk of rupture explain the higher risk of infarction in RA patients compared to individuals without RA (13). Similar data from meta-analyses have been published for patients with psoriatic disease and SLE (14,15).

Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and plaque assessment allow the detection of the atherosclerotic process in the preclinical phase, even before the onset of clinical symptoms, enabling preventive measures to reduce cardiovascular risk in patients with RA and other IRDs (17,18).

Among the various risk assessment models for cardiovascular events based on conventional risk factors, none are universal and suitable for all patient groups. Their application in IRD patients carries the risk of underestimating the possibility of developing cardiovascular events and complications. Some of these models, based on traditional scales such as Framingham, SCORE, and ATP III, may categorize patients with low or moderate prognostic risk within 10 years, but in reality, they may be at high risk (19). The QRISK-3 calculator, developed and validated at the University of Nottingham, includes a broader range of risk factors, including the ratio of total cholesterol

медия на каротидната артерия и оценката на плаките осигуряват откриване на атеросклеротичния процес в предклинична фаза, още преди появата на клинични симптоми, което позволява превантивни мерки за намаляване на сърдечносъдовия риск при пациенти с РА и други IRD (17,18).

От разработените редица модели за оценка на риска за възникване на СС събития, базирани на обичайните рискови фактори, нито един не е универсален и подходящ за всички групи пациенти, а прилагането им при пациенти с IRD крие опасност от подценяване на възможността от развитие на сърдечносъдови инциденти и усложнения. Възможно е част от тях, които според традиционните скали (Framingham, SCORE, ATP III) биха попаднали в категорията на нисък или умерен прогнозен риск в рамките на 10 години, всъщност да се окажат високорискови (19). Калкулаторът QRISK-3, разработен и валидиран в Университета в Нотингам, включва по-широк кръг рискови фактори, сред които отношението общ холестерол/HDL, наличието или не на заболявания като РА, СЛЕ, отчитайки по този начин утежняващата им прогнозата тежест. При част от пациентите с активен РА обаче съществува т. нар. липиден парадокс. Установява се, че при тях по-ниските нива на общ холестерол, както и на холестерола с ниска плътност /LDL се асоциират с повишен риск от ССЗ (22,23). По подобен начин се демонстрират и наличието на парадоксални връзки между нисък ИТМ и повишена смъртност от ССЗ (24). Оказва се, че при тази не малка група пациенти водещ патогенетичен фактор за атеросклероза е дългогодишното хронично възпаление. Ето защо при тях за оценка и стратификация по отношение на сърдечносъдовия риск посочените скали няма да са адекватни. EULAR за 2015/2016 г. препоръчва при пациенти с продължителност на заболяването повече от 10 г., наличие на положителен RF и/или Anti-CCP и извънставни прояви, сърдечносъдовият риск да се умножи по 1,5 пъти, ако РА не е включен вече в използвания алгоритъм. Въпреки положените големи усилия в световен мащаб за разработване на специфичен за РА модел за прогнозиране на риска количественото му определяне при тази група болни се оказва значимо предизвикателство. Това налага разработване на комплексен, интердисциплинарен диагностичен подход, насочен към ранното откриване на субклиничните етапи на съдовата увреда при пациенти с IRD - хроничното възпаление, водещо до ендотелната дисфункция. Тази стратегия би била по-успешна и резултатна, тъй като нито един диагностичен

to high-density lipoprotein (HDL), the presence or absence of diseases such as RA and SLE, thus taking into account their worsening prognosis. However, in some patients with active RA, there is a so-called *lipid paradox*. It has been found that in these patients, lower levels of total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) are associated with an increased CVD risk (22, 23). Similarly, paradoxical relationships between low body mass index (BMI) and increased CVD mortality have been demonstrated (24). For this significant group of patients, the leading pathogenic factor for atherosclerosis is long-standing chronic inflammation. Therefore, for the assessment and stratification of cardiovascular risk in these patients, the mentioned scales would not be adequate. For 2015/2016 the European League Against Rheumatism (EULAR) recommends that in patients with a disease duration of more than 10 years, positive RF and/or anti-CCP, and extra-articular manifestations, cardiovascular risk should be multiplied by 1.5 if RA is not already included in the algorithm. Despite the significant efforts worldwide to develop a specific RA risk prediction model, its quantitative determination in this group of patients proves to be a significant challenge. This necessitates the development of a complex, interdisciplinary diagnostic approach focused on early detection of subclinical stages of vascular damage in patients with IRD—chronic inflammation leading to endothelial dysfunction. This strategy would be more successful and effective since no single diagnostic approach used alone could simultaneously provide a diagnosis, prognosis, and assessment of cardiovascular risk, taking into account the severity of the disease and its contribution to it. Despite the great advantages of ultrasound measurement of carotid intima-media thickness and plaque for early non-invasive detection of subclinical atherosclerosis, this method has its weaknesses, which are manifested in the heterogeneous techniques used in the measurements, the data comparability, the limitations in the plaque composition assessment, and last but not least, the professional skills of the researcher conducting the study.

The use of a combination of serum biomarkers reflecting different stages of the atherosclerotic process could shed light on the individual pathophysiological mechanisms and stages of its development. This process is slow, progressing over years without symptoms, which can aid in its diagnosis at a preclinical stage. The multimarker approach is more suitable because there is no single biomarker that meets the requirements of the ideal one; it should be easy to measure, reproducible, with good stability and an acceptable cost, provide additional information independent of

подход използван самостоятелно не би могъл да даде едновременно диагноза, прогноза и оценка на сърдечносъдовия риск, отчитайки тежестта на заболяването и неговия принос към него. Въпреки големите предимства на ултразвуковото измерване на дебелината на каротидната интима-медия и каротидната плака за ранното, бързо и неинвазивно откриване на субклинична атеросклероза, и този метод има своите слаби страни, които се изразяват в хетерогенните техники, използвани при измерванията, сравнимостта на данните, ограниченията в преценките за състава на плаката и не на последно място квалификацията на извършващия изследването.

Използването на комбинация от серумни биомаркери, отразяващи различни етапи от атеросклеротичния процес, би могло да хвърли светлина върху отделните патофизиологични механизми и етапи от развитието му. Той е бавен, протичащ с години безсимптомно и това може да спомогне за диагностицирането му на предклиничен етап. Мултимаркерният подход е по-подходящ и поради факта, че не съществува един-единствен биомаркер, който да покрива изискванията за идеалния - да може да бъде измерван лесно, възпроизводим, с добра стабилност и приемлива цена, да осигурява допълнителна, независима от установените предиктори информация за риска, да се интерпретира лесно, да има висока чувствителност и специфичност, да са ясно дефинирани референтните и дискриминационните граници.

В настоящия обзор ще обърнем внимание на някои достъпни за рутинната практика маркери за ранна диагностика на атеросклеротични промени при пациенти с IRD и тяхната приложимост и информативност. С бурното развитие на технологиите в медицината и лабораторната диагностика станаха известни много биомаркери, които могат да илюстрират всеки механизъм от най-ранните стадии на атерогенезата, но най-големият им недостатък е трудното им масово приложение в ежедневната практика и високата им цена.

Както вече е известно от повече от десетилетие, атеросклеротичният процес се разглежда не просто като стеснение на кръвоносните съдове от натрупани в тях холестеролови продукти, а като продължителен нискостепенен възпалителен процес, действащ локално в съдовата стена и предизвикващ серия от процеси, водещи до инициирането, прогресирането и дестабилизирането на атеросклеротичните плаки (25). Така тези открития намират и чисто практическо приложение с възможността за включване на биомаркерите на въз-

established predictors, be easy to interpret, have high sensitivity and specificity, and have well-defined reference and discriminatory boundaries.

In this review, we will focus on some biomarkers available for the early diagnosis of atherosclerotic changes in patients with IRD, their applicability, and the amount of information they carry. With the rapid development of medical and laboratory diagnostic technologies, many biomarkers that can illustrate each mechanism from the earliest stages of atherogenesis have become known. However, the biggest drawback of these markers is their difficult mass application in everyday practice and their high cost.

As has been known for more than a decade, the atherosclerotic process is not simply viewed as the narrowing of blood vessels due to accumulated cholesterol products, but as a prolonged, low-grade inflammatory process, acting locally in the vessel wall and leading to a series of processes that initiate, progress, and destabilize atherosclerotic plaques (25). These findings have a practical application with the possibility of including inflammatory markers in the diagnosis of the subclinical phase of the atherosclerotic process and in predicting cardiovascular risk.

High-sensitivity c-reactive protein (hsCRP) has categorically established itself as a reliable marker of systemic inflammation and an independent predictor of future cardiovascular events. It is the most well-studied and widely used inflammatory marker with a standardized test that is readily accessible. The hsCRP test is designed to measure very low concentrations of CRP, which are usually found in the absence of an inflammatory process but are targeted when determining low-grade inflammation in the body. Values below 1 mg/L are considered low-risk, while those above 3 mg/L indicate high cardiovascular risk. High-sensitivity CRP levels vary over time, reflecting individual changes in the inflammatory status of the body. Therefore, when this test is used as a marker for assessing cardiovascular risk, it is recommended to measure it twice, under metabolically stable conditions, to establish consistent levels. It is often used in conjunction with the lipid profile of patients in the overall risk assessment.

C-reactive protein is produced by the liver in response to increased production of IL-6. Aortic smooth muscle cells and adipocytes also produce CRP, which explains its correlation with body mass and its increase in metabolic syndrome. Lack of specificity regarding vascular inflammation and its influence by body mass are limitations of this indicator that should be considered. Large cohort studies, such as MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular

палението в диагностиката на субклиничната фаза на атеросклеротичния процес и в предсказването на сърдечносъдовия риск.

Високочувствителният CRP (hsCRP) се наложи категорично като достоверен маркер за системно възпаление и независим предиктор на бъдещи сърдечносъдови инциденти. Това е най-добре проученият и широко използван възпалителен маркер, за чието измерване има стандартизиран тест, който е широко достъпен. Тестът за hsCRP е разработен така, че измерва с голяма точност и възпроизводимост много ниски концентрации на CRP, които обикновено се срещат при липса на възпалителен процес, но и които са прицелни при определяне на нискостепенно възпаление в организма. Стойности под 1 mg/l се считат за нискорискови, а тези над 3mg/l показват висок ССР. Нивата на hsCRP варират с времето, което отразява индивидуалните промени във възпалителния статус на дадения организъм. Затова, когато този тест се използва като маркер за оценка на ССР, се препоръчва двукратното му измерване при метаболитно стабилно състояние за установяване на постоянни нива. Той често се използва заедно с липидния профил на пациентите при общата оценка на риска. CRP се произвежда от черния дроб в отговор на повишената продукция на IL-6. Аортните гладкомускулни клетки и адипоцитите също произвеждат CRP, което обяснява корелацията на hsCRP с телесната маса и повишението му при метаболитен синдром. Липсата на специфичност по отношение на съдовото възпаление и повлияването му от телесната маса са част от ограниченията на този показател, които трябва да се имат предвид. Големи кохортни проучвания - MONICA (MONitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) (26), Atherosclerosis Risk in Communities Study (27), Women's Health Study (28), категорично потвърдиха асоциацията между нивата на hsCRP и риска от коронарна болест, внезапна смърт, инфаркт на миокарда. Пациентите с възпалителни ревматични заболявания често имат повишени стойности на hsCRP, корелиращи със степента на активност на заболяването и поради тази причина възниква въпросът може ли този показател да бъде използван със същата прогнозна стойност при оценка на ССР както при общата популация. Ере et al. установяват в изследването на голяма група пациенти с РА без предишни сърдечносъдови събития, че увеличение с 20mg/l на hsCRP се свързва с 1% увеличение на 10-годишния риск от СС инциденти (29) и потвърждават положителната и независима връзка между плазмените концентрации на hsCRP

Disease) (26), Atherosclerosis Risk in Communities Study (27), and Women's Health Study (28), have strongly confirmed the association between hsCRP levels and the risk of coronary heart disease (CHD), sudden death, and myocardial infarction. Patients with inflammatory rheumatic diseases often have elevated hsCRP levels, correlating with the degree of disease activity, leading to the question of whether this marker can be used with the same predictive value in assessing cardiovascular risk as in the general population. Studies on a large group of RA patients without previous cardiovascular events have shown that an increase of 20 mg/L in hsCRP is associated with a 1% increase in the 10-year risk of cardiovascular incidents (29) and confirm the positive and independent relationship between plasma concentrations of hsCRP and the 10-year cardiovascular risk. C-reactive protein levels above 10 mg/L predict all-cause mortality after standardization for common risk factors in patients with RA, psoriasis, or ankylosing spondylitis (36). Other studies establish a correlation between higher CRP levels and measured carotid intima-media thickness in RA patients (40,41,42).

In the last decade, the focus of lipid profile research has shifted toward determining the number of atherogenic particles since the main problem in determining the lipid-related risk of CVD is the wide variation in cholesterol levels in HDL cholesterol (HDL-C) and LDL cholesterol (LDL-C) molecules, with this deviation being the result of active exchange of lipid components between lipoproteins.

Each particle contains a protein component on its surface—apolipoprotein, which helps transport the hydrophobic lipid core through the watery phase of the blood. In the composition of LDL-C, this is apoB100, and in the composition of HDL-C, it is apoA1. Since each lipid particle contains one protein molecule, their total number can be accurately assessed by measuring the levels of apolipoproteins, with apoA1 being strongly associated with HDL-C levels, and apoB reflecting cholesterol levels in LDLs more accurately. For example, with normal LDL-C and high levels of apoB, there may be an increased number of small LDL particles, which are the most atherogenic. Decreased apoA1 levels in the presence of normal HDL-C concentrations may indicate a reduction in the functional properties of HDLs. The determination of the so-called atherogenic index, known as the apoB/apoA1 ratio, reflects the balance of atherogenic and anti-atherogenic lipoproteins in the plasma and is a strong predictor of CHD (59). As interest in changes in lipid metabolism due to chronic inflammation has increased in recent years, quantitative changes in li-

и 10-годишния ССР. Нивата на CRP над 10 mg/l предсказват смъртност по всякаква причина след стандартизация за обичайните рискови фактори при пациенти с РА, псориазис или анкилозиращ спондилит (36). Други проучвания установяват корелация между по-високите нива на CRP и измерената дебелина на каротидната интима-медия при пациентите с РА (40,41,42).

През последното десетилетие интересът при изследването на липидния профил се измести към определянето на броя на атерогенните частици, тъй като основен проблем при определянето на свързания с липидите риск от ССЗ се дължи на широката вариация на холестерола в молекулите на HDL-C и LDL-C, като това отклонение е в резултат на активния обмен на липидни компоненти между липопротеините. Всяка липопротеинова частица съдържа на повърхността си белтъчен компонент - аполипопротеин, който спомага за транспорта на хидрофобното липидно ядро през водната фаза на кръвта. В състава на LDL-C това е апоВ100, а в състава на HDL-C- това е апоА1. Тъй като в състава на всяка липидна частица влиза по една белтъчна молекула, общият им брой може да бъде точно оценен чрез измерване на нивата на аполипопротеините, като аполипопротеин А1 е силно свързан с нивата на HDL-C, а аполипопротеин В отразява много по-точно холестерола в липопротеините с ниска плътност. Така например при нормален LDL-C и високи нива на аполипопротеин В може да се касае за наличие на увеличен брой малки липопротеинови частици с ниска плътност, които са най-атерогенните. Намалените нива на апо-А1 на фона на нормални концентрации на HDL-C могат да говорят за намаляване на функционалните свойства на липопротеините с висока плътност. Определянето на т. нар. атерогенен индекс, както е известно съотношението апо В/апо А1, отразява баланса на атерогенните и антиатерогенните липопротеини в плазмата и е силен предиктор на ССЗ (59). Тъй като през последните години се засилва интересът към промените в липидния метаболизъм, резултат на хронично възпаление, се разкриха количествени промени в липопротеините в острата фаза на възпалението, както и нарушения в тяхната функционалност, затова определянето на атерогенния индекс може да се използва като по-стабилен индикатор за ССЗ. Друга атерогенна частица - Липопротеин (а), подобна на LDL-C, също се затвърди като ключов фактор в развитието на атерогенезата. Тя се отличава от LDL-C по наличието на допълнителен протеин - апо(а), свързан с апоВ100. Апо(а) придава

poproteins in the acute phase of inflammation and disruptions in their functionality have been revealed, so determining the atherogenic index may be used as a more stable indicator for CHD.

Another atherogenic particle, lipoprotein (a) (Lp(a)), similar to LDL-C, has also been established as a key factor in atherogenesis. It differs from LDL-C in the presence of an additional protein—apo(a), linked to apoB100. Apo(a) imparts strong atherogenic properties to Lp(a), depending on its size. The heterogeneity in the size of apo(a) is associated with a variable number of copies of one of its protein domains, Kringle IV type 2, which is genetically determined. The size of apo(a) isoforms has an inverse relationship with the density and plasma concentration of Lp(a). Thus, people with small apo(a) have the highest concentrations of Lp(a) and an increased risk of CHD. Plasma levels remain stable throughout life and are not influenced by diet or standard lipid-lowering agents. Lipoprotein (a) also has prothrombotic effects due to the similarity of apo(a) to plasminogen. Despite their stable levels, increases in Lp(a) are observed in acute and chronic inflammation, such as acute-phase reactants, including in RA and SLE patients. Studies show that using IL-6R blocking drugs such as tocilizumab reduces Lp(a) levels by 30–40% in RA patients (60).

Another acute-phase protein synthesized in the liver, which is of paramount importance in patients with IRD, is serum amyloid A (SAA). There is strong evidence for its role in the pathogenesis of IRD. It is a useful marker for assessing disease severity and activity in RA patients and secondary amyloidosis. Interesting facts have been reported by several studies, demonstrating its role as a marker for subclinical inflammation and increased CHD risk. It is secreted in response to inflammation and stress, and its concentrations can increase up to 1000 times in 24 hours, with very high concentrations displacing apolipoprotein A1 from the composition of HDL-C, becoming the main apolipoprotein during the acute phase of the inflammatory process. This leads to structural modification with subsequent functional deficit of HDL particles, turning them into pro-inflammatory HDL (pi-HDL). They are characterized by a reduced capacity for reverse cholesterol transport and increased oxidation of LDL. These changes increase the atherogenic potential and hide the risk of cardiovascular events, despite high HDL-C concentrations (30,31).

In the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study, Zewinger and colleagues found that including SAA in the composition of HDL-C transforms these particles into dysfunctional ones, devoid of their anti-atherogenic function. They developed an

на Lp(a) силни атерогенни свойства, които зависят от неговия размер. Хетерогенността на размера на apo(a) е свързана с променливия брой копия на един от протеиновите домейни, Kringle IV тип 2, който е генетично детерминиран. Размерът на изоформите на apo(a) има обратна връзка с плътността и плазмената концентрация на Lp(a). Така хората с малък apo(a) имат най-високи концентрации на Lp(a) и повишен ССР. Плазмените нива остават стабилни през целия живот и не се влияят от диета или лечение със стандартни липидопонижаващи средства. Lp(a) има и протромботични ефекти поради сходството на apo(a) с плазминогена. Въпреки стабилните си нива повишаването на Lp(a) се наблюдават при остри и хронични възпаления по типа на острофазов реактант, вкл. при РА и СЛЕ. Проучвания, използващи лекарства, блокиращи IL-6R, като тоцилизумаб, намаляват нивата на Lp(a) с 30–40% при пациенти с РА (60). Друг острофазов белтък, синтезиращ се в черния дроб, който е от съществено значение при пациенти с IRD, е серумният амилоид А (SAA). За неговата роля в патогенезата на IRD има сериозни доказателства. Той е полезен маркер за оценка на тежестта и активността на заболяването при пациенти с РА и вторична амилоидоза. Интересни факти се съобщават от редица проучвания, доказващи ролята му като маркер за субклинично възпаление и повишен ССР. Той се секретира в отговор на възпаление и стрес, като неговите концентрации могат да се увеличат до 1000 пъти за 24 часа, като при много високи концентрации той измества Аполипопротеин А1 от състава на HDL-холестерола и става основен аполипопротеин в състава му по време на острата фаза на възпалителния процес. Това води до структурна модификация с последващ функционален дефицит на HDL-частиците, превръщайки ги в провъзпалителни HDL (pHDL). Те се характеризират с намален капацитет за обратен транспорт на холестерол и повишено окисление на LDL. Тези промени повишават атерогенния потенциал и крият риск от сърдечно-съдови събития въпреки високите концентрации на HDL-C (30,31).

В проучването Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC), Zewinger и съавтори установяват, че включването на SAA в състава на HDL-холестерола трансформира тези частици в дисфункционални, лишени от тяхната антиатерогенна функция и разработват алгоритъм, чрез който може на базата на нивата на SAA и HDL да се изчисли биологично ефективния функционален HDL-C (32). Други проучвания доказват

algorithm that, based on SAA and HDL levels, can calculate biologically effective functional HDL-C (32). Other studies demonstrate the independent relationship between SAA concentrations and angiographically confirmed coronary artery disease and its predictive value for cardiovascular events over a 3-year period (33). The applicability of SAA for detecting subclinical inflammation, even in patients with normal CRP values, and its potential use for monitoring RA activity in patients receiving anti-TNF α therapy has also been studied, as this therapy reduces CRP without reducing disease activity, and in this case, SAA is the more informative marker (43, 44, 45).

The pro-inflammatory cytokine IL-6 induces the liver's synthesis of all acute-phase proteins and is the main cytokine most closely associated with the clinical activity of RA. It is expressed abundantly in the synovium of RA patients, causing inflammation, joint damage, and cartilage impairment. Its elevated levels in serum, synovial fluid, and other tissues correlate with the severity of joint damage (61). Its high concentrations increase the overexpression of the LDL receptor, leading to lipid concentration reduction associated with disease activity (34). Its essential role in atherogenesis has been proven, as well as its ability to be used as a predictor of cardiovascular incidents (35). The study confirms the association between serum IL-6 levels and the severity of subclinical atherosclerosis in patients with RA, independent of the Framingham risk score (62).

The relationship between hyperhomocysteinemia and elevated CRP levels in patients with RA has also been found in several studies (37,38). Homocysteine enhances the synthesis of free radicals, further damaging the endothelium, increasing the expression of adhesion molecules, thus intensifying inflammation. Its prothrombotic effect may be a cause of arterial and venous thrombosis. It is recognized as an independent cardiovascular risk factor leading to atherosclerosis and vascular calcification. It has been observed that homocysteine levels in RA patients are approximately 33% higher than in the control group, which may explain the increased cardiovascular mortality in these patients (39). One reason for this is the polymorphism of the MTHFR TT gene, which is more common in these patients than in the general population (46). Homocysteine levels are also higher in individuals treated with methotrexate (49), have vitamin B12 and folic acid deficiency, renal insufficiency, and in smokers. Therefore, monitoring their levels before starting therapy can serve as a good indicator of endothelial dysfunction and subclinical progression of cardiovascular risk. Tracking them during the course of the

независимата връзка на концентрациите на SAA и ангиографски потвърдената коронарна болест и предиктивната му стойност за настъпване на сърдечносъдов инцидент в период от 3 години (33). Проучена е и приложимостта на SAA за откриване на субклинично възпаление, дори при пациенти с нормални стойности на CRP, както и възможността да се използва за проследяване на активността на РА при пациенти, получаващи анти-TNF α лечение, тъй като тази терапия намалява CRP, без да намалява активността на заболяването и в този случай SAA е по-информативният маркер (43,44,45).

Проинфламаторният цитокин IL-6 индуцира чернодробния синтез на всички острофазови белтъци и е основният цитокин, най-тесно свързан с клиничната активност на РА. Той се експресира в изобилие в синовиума на пациенти с РА и предизвиква възпаление, увреждане на ставите и на хрущяла. Повишените му нива в серума, синовиалната течност и в други тъкани корелират с тежестта на увреждането на ставата (61). Високите му концентрации увеличават свръхекспресията на LDL-рецептора и това води до медиране на свързаните с активността на заболяването намалени липидни концентрации (34). Доказана е съществена му роля в атерогенезата, както и това, че нивата му могат да се използват за прогнозиране на СС инциденти (35). Потвърдена е връзката между серумните нива на IL-6 и тежестта на субклиничната атеросклероза независимо от Framingham рисковия резултат при РА (62).

Връзката на хиперхомоцистеинемията и повишения ССР при пациенти с РА също е установена в редица проучвания (37,38). Хомоцистеинът засилва синтеза на свободни радикали, което допълнително уврежда ендотела, повишава експресията на адхезионни молекули, като така засилва възпалението, а протромботичният му ефект може да бъде причина за артериална и венозна тромбоза. Той е признат за независим сърдечносъдов рисков фактор, водещ до атеросклероза и съдова калцификация. Установено е и че при пациенти с РА нивата на хомоцистеин са с около 33% по-високи от контролната група, което може да е обяснение за повишената сърдечносъдова смъртност при тези пациенти (39). Една от причините за това е, че полиморфизмът на MTHFR TT гена, който е по-разпространен при тези пациенти отколкото в общата популация (46). Нивата на хомоцистеин са по-високи и при лица, лекувани с Метотрексат (49), дефицит на вит. В12 и фолиева киселина, бъбречна недостатъчност, при пушачи. Затова изследването

disease, in combination with ultrasound assessment of the intima-media thickness, can provide important information about the severity and progression of vascular damage due to the inflammatory process.

In addition to the inflammatory stage, laboratory diagnostics can shed light on the stability and progression of atherosclerotic plaque. Placental growth factor (PAPP-A), associated with pregnancy, is a zinc-binding metalloproteinase whose high levels in the plaque indicate its destabilization or rupture. There is a correlation between PAPP-A levels and ultrasound findings in the intima-media thickness examination, showing lesions in asymptomatic, hyperlipidemic patients (47). The CAPTURE study found that if patients with acute coronary syndrome (ACS) have an elevated PAPP-A level >12.6 mIU/mL, they are at high risk of myocardial infarction, even with a negative troponin T. This fact demonstrates that this indicator is a strong independent predictor of cardiovascular events in ACS patients (48).

The placental growth factor (PLGF) is a member of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family, whose levels are significantly increased in both early and advanced atherosclerosis. It stimulates angiogenesis and can induce atherosclerosis by binding to and activating its membrane-bound receptor, fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1) (50,51). Its expression in atherosclerotic lesions regulates and activates monocytes and macrophages, leading to an increased risk of plaque rupture. Inhibiting PLGF through genetic approaches and the use of anti-PLGF antibodies has been shown to reduce the size of atherosclerotic plaques (52). The placental growth factor is highly expressed in the synovium of RA patients, with fibroblast-like synoviocytes (FLS) being its primary source. Increased expression of PLGF and Flt-1 may contribute to rheumatoid inflammation by triggering the production of pro-inflammatory cytokines, and the new anti-Flt-1 peptide, GNQWFI, may be an effective strategy in RA treatment (53). An interesting topic that requires further development and investigation is whether the tests developed for PLGF and Flt-1, routinely used in the laboratory diagnosis of preeclampsia, can be used and validated for the assessment of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in different patient groups, including those with IRD.

Cardiac troponins are also well-known and extensively studied markers for cardiac tissue necrosis in the earliest phase of acute myocardial infarction (AMI). In the 1990s, a revolution in the biochemical diagnosis of AMI occurred with the development of the first troponin test, first described in 1965. Cardiac troponins

на нивата му преди започване на терапията могат да са добър ориентир за наличието на ендотелна дисфункция и субклинична прогресия на сърдечносъдовия риск. Проследяването им в хода на заболяването, в комбинация с ултразвуковото изследване на ИМТ могат да предоставят важна информация за тежестта и прогресията на съдовото увреждане, дължащо се на възпалителния процес. Освен върху етапа на възпаление лабораторната диагностика може да хвърли светлина и върху стабилността и прогресията на атеросклеротичната плаката. Плазменият протеин А, асоцииран с бременността (РАРР-А), е цинк-свързваща металлопротеиназа, чиито високи нива в плаката са белег за нейната дестабилизация или руптура, като съществува корелация между нивата на РАРР-А и ехографските находки при УЗ изследване на ИМТ, показващи наличие на лезии при асимптомните, хиперлипидемични пациенти (47). В проучването CAPTURE се установяват, че ако пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) имат повишено ниво на РАРР-А $>12.6 \text{ ml U/ml}$, това са високорискови пациенти за настъпване на инфаркт дори при отрицателен тропонин Т. Този факт показва, че показателят е силен независим предиктор за сърдечносъдови инциденти при пациенти с ОКС (48).

PLGF е член на фамилията съдови ендотелни фактори (VEGF), чието ниво е повишено значително както при ранна, така и при напреднала атеросклероза. Той стимулира ангиогенезата и може да индуцира атеросклероза чрез свързване и активиране на своя мембранно-свързан рецептор, fms-подобна тирозинкиназа - 1 (Flt-1) (50,51). Експресията му в атеросклеротичните лезии регулира и активира моноцити и макрофаги, което води до повишен риск от разкъсване на плаката. Доказано е, че инхибирането на PLGF чрез генетични подходи и използването на anti-PLGF антитела намалява размера на атеросклеротичните плаки (52). PLGF е силно експресиран в синовиума на пациенти с РА и негов първичен източник са фибробластоподобни синовиоцити (FLS). Повишената експресия на PLGF и Flt-1 може да допринесе за ревматоидно възпаление чрез задействане на производството на провъзпалителни цитокини, а новият апти-Flt-1 пептид-GNQWFI може да се окаже ефективна стратегия при лечението на РА (53). Интересна тема, която се нуждае от разработване и проучване, е дали разработените тестове за PLGF и Flt-1, които рутинно се използват в лабораторната диагностика на прееклампсия, могат да бъдат използвани и валидирани за оценка на

T and I rise early, 4–6 hours after the onset of infarction, peak after 12–48 hours, and remain elevated for 4–10 days, with a sensitivity close to 100% for detecting AMI within 6–12 hours of chest pain onset (54). With the development of high-sensitivity troponin (hs-cTn) tests, hs-cTn has become the gold standard in the laboratory diagnosis of infarction and is included in the diagnostic algorithm in the latest universal definition of AMI (55,56). It is recommended to use hs-cTn for both diagnosing and ruling out AMI. In addition to the indisputable evidence and advantages of high-sensitivity troponin tests in the early diagnosis of myocardial infarction, a logical association arises with high-sensitivity CRP tests. This raises the question of whether detectable but normal levels of high-sensitivity troponin can have diagnostic value in detecting subclinical atherosclerosis and be included in models for predicting heart risk. Such confirmation has been made in studies for both the general population without known coronary heart disease and stroke (57) and for SLE patients. It was found that detectable levels of cTnT, measured by high-sensitivity analysis, are found in most SLE patients with carotid plaques, as confirmed by ultrasound examination. Conversely, undetectable concentrations of cTnT were associated with a lower risk of subclinical atherosclerosis, emphasizing the potential utility of hs-cTn in assessing cardiovascular risk and monitoring atherosclerosis in RA patients. High-sensitivity troponin has a high negative predictive value for diagnosing subclinical atherosclerosis (58). When interpreting the results of hs-cTn, certain difficulties should be considered, which may arise in distinguishing acute myocardial injury from chronic conditions leading to elevated baseline levels of troponin-TBN, such as sepsis, infectious diseases, the use of cardiotoxic agents, chemotherapy, narcotics, sympathomimetics, and others. These inconveniences can be overcome with serial testing to determine an increase or decrease in troponin levels, with the absence of dynamics indicating chronic myocardial damage.

Multidisciplinary collaboration and the assessment of risk factors in the preclinical stage are beneficial for early diagnosis and prevention in patients with IRD. Additionally, the reduced risk of cardiovascular diseases in RA patients who have been treated with TNF blockers and methotrexate further support the hypothesis that accelerated atherosclerosis in IRD is primarily unlocked by chronic inflammation rather than traditional cardiovascular risk factors. Logically, medications targeting immune factors involved in subclinical inflammation (e.g., T- and B-cells), reducing systemic inflammatory burden, can have a protective effect on CVDs.

ендотелна дисфункция и субклинична атеросклероза при различни групи пациенти, включително при IRD.

Сърдечните тропонини са също добре известен и проучен маркер за некроза на сърдечната тъкан в най-ранната фаза на острия миокарден инфаркт. През 90-те години на миналия век се извършва революция в биохимичната диагностика на ОМИ с разработката на първия тест за откриване на серумен тропонин, който е описан за първи път през 1965 г. Сърдечните тропонини Т и I се повишават рано, 4–6 часа след началото на инфаркта, достигат пик след 12–48 часа и остават повишени за 4–10 дни с чувствителност близка до 100% при откриване на ОМИ в рамките на 6–12 часа след началото на гръдната болка (54). С разработването на високочувствителните тестове за тропонин hs-cTn се превърна в златен стандарт в лабораторната диагностика на инфаркта и залегна в диагностичния алгоритъм в последната универсална дефиниция на ОМИ. В нея се препоръчва изследването на hs cTn както за определяне, така и за изключване на ОМИ (55,56). Освен безспорните доказателства и предимства на високочувствителните тестове за тропонин при ранната диагностика на инфаркт на миокарда възниква логичната асоциация с високочувствителния тест за CRP и оттам въпросът дали откриваемите, но нормални нива на hsTropoin могат да имат диагностично значение при откриване на субклинична атеросклероза и той да бъде включен в моделите за прогнозиране на сърдечен риск. Такова потвърждение е направено в проучване както за общата популация без известна коронарна болест на сърцето и инсулт (57), така и за пациенти със СЛЕ, в което се установява, че откриваемите нива на cTnT, измерени чрез високочувствителен анализ, се намират при повечето пациенти със СЛЕ с каротидни плаки, доказани с ултразвуково изследване. Обратно, неоткриваемите концентрации на високочувствителен тропонин имат висока отрицателна прогнозна стойност за диагностицирането на субклинична атеросклероза (58). При тълкуването на резултатите от hs cTn трябва да се имат предвид и някои затруднения, които могат да възникнат при разграничаването на остро миокардно увреждане от хронични състояния, водещи до повишени базални нива тропонина - ХБН, сепсис, инфекциозни заболявания, употребата на кардиотоксични средства, химиотерапия, наркотици, симпатикомиметици и др. Със серийно изследване за установяване на нарастване или спадане на нивата на тропонина могат да се преодолеят тези неудобства, като липсата на дина-

Address for correspondence:

Plamena Haralanova
Lina Medical and Diagnostic Laboratory
4 Dame Gruev Blvd
8001 Burgas
Bulgaria
e-mail: pl_h@abb.bg

REFERENCES

- Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM et Al., Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases, *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):1004-15.
- Nurmohamed, M.T., Heslinga, M., Kitas, G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015, 11, 693–694.
- Amaya-Amaya, J., Montoya-Sanchez, L. Cardiovascular involvement in autoimmune diseases. *Biomed Res. Int.* 2014, 2014:367359.
- Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 2009, 204:321-9
- Ozkan, Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *J. Clin. Med. Res.* 2016, 8, 427–430.
- Owlia, M.B., Mostafavi Pour Manshadi, S.M., Naderi, N. Cardiac manifestations of rheumatological conditions: A narrative review. *ISRN Rheumatol.* 2012; 2012:463620.
- Guedes, C., Bianchi-Fior, P., Cormier, B. Et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: A case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 45:129–135.
- Nicola, P.J., Crowson, C.S., Maradit-Kremers, H. Et al.. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:60–67.
- Szabo, S.M., Levy, A.R., Rao, S.R. et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:3294–3304.
- Kitas, G., Banks, M.J., Bacon, P.A. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin. Med. (Lond.)* 2001; 1:18–21.
- Salmon, J.E., Roman, M.J. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 2008; 121(Suppl. 1):S3–S8.
- Roman, M.J., Moeller, E., Davis, A. Et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144:249–256.
- Kaplan, M.J. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: Assessment, prevention, and treatment. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010; 36:405–406.
- Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic

мика говори за хронична увреда на миокарда. Мултидисциплинарното сътрудничество и оценката на рискови фактори в предклиничен стадий са в полза на ранната диагностика и профилактика при пациенти с IRD. Освен това намаленият риск от сърдечносъдови заболявания при пациенти с RA, които са били лекувани с TNF блокери и метотрексат, допълнително подкрепя хипотезата, че ускорената атеросклероза при IRD се отключва основно от хронично възпаление, а не от обичайните сърдечносъдови рискови фактори. Логично медикаменти, насочени към имунологични фактори, участващи в субинтималното възпаление (напр. Т- и В-клетки), намалявайки системния възпалителен товар, могат да имат защитен ефект върху ССЗ.

Адрес за кореспонденция:

Антония Кишева
Медицински университет
ул. „Проф. Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: Tony_kisheva@yahoo.com

- arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2017; 69:67–74. doi: 10.1002/acr.22926
15. Schieir O, Tosevski C, Glazier RH, et al. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:1396–404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275
16. Marks, J.L., Edwards, C.J. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012; 4:149–157.
17. Elshereef, R.R., Darwish, A., Ali, A. Et al. Asymptomatic atherosclerosis in Egyptian rheumatoid arthritis patients and its relation to disease activity. *Int. J. Rheumatol.* 2015, 2015:381931.
18. Gonzalez-Gay, M.A., Gonzalez-Juanatey, C., Vazquez-Rodriguez, T.R. et al. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008; 38:67–70.
19. López-Mejías R, Castañeda S., González-Juanatey C, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers, *Autoimmunity Reviews* 2016; 15:1013-1030
20. Adams R.J., Appleton S.L., Hill C.L. et al. Independent association of HbA(1c) and incident cardiovascular disease in people without diabetes. *Obesity* 2009; 17: 559.
21. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800.
22. Myasoedova E., Crowson C., Kremers H., et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease, *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3):482-7.
23. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(6):815–28.
24. Maradit Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11):3450–7.
25. P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri Inflammation and atherosclerosis *Circulation*, 2002; 105:1135-1143
26. Koenig W, Sund M, Frochlich M, et al. C-Reactive protein as sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99(2):237-242
27. Folsom AR, Alexakis N, Catellier D, et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2002; 144(2):233
28. Ridker PM, Buring JE, Shih J. et al. Positive study of C-reactive protein and the risk of future

- cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-733
29. G.L. Erre, A.A. Mangoni, G. Passiu, et al. Comprehensive arginine metabolomics and peripheral vasodilatory capacity in rheumatoid arthritis: a monocentric cross-sectional study *Microvasc Res*, 131 (2020), Article 104038
30. Tolle M, Huang T, Schuchardt M, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory ability by accumulating pro-inflammatory serum amyloid A. *Cardiovasc Res*, 2012; 94(1):154–62. doi: 10.1093/cvr/cvs089
31. Artl A, Marsche G, Lestavel S, et al. Role of Serum Amyloid A During Metabolism of Acute-Phase HDL by Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20(3):763–72. doi: 10.1161/01.atv.20.3.763
32. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk, *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):3007-16
33. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:726-732
34. M. Hashizume, H. Yoshida, N. Koike, et al., Overproduced interleukin-6 decreases blood lipid levels via upregulation of very-low-density lipoprotein receptor, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009; 69(4):741–746,
35. G. Luc, J. M. Bard, I. Juhan-Vague et al., C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME study, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003; 23(7):1255–1261.
36. Poole CD, Conway P, Currie CJ. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(1):78.
37. Willeit, P., Freitag, D.F., Laukkanen, J.A. et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 5:e001833.
38. Balkarli, A., Tekinturk, S., Kaptanoglu, B.; Cobankara, V. Relationship between plasma levels of homocysteine and proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Exp. Investig.* 2016; 7:163–167.
39. Roubenoff, R., Dellaripa, P., Nadeau, M.R. et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:718–722
40. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Piñeiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis *J Rheumatol*, 2005; 32:1219-1223
41. P. Ruscitti, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther*, 2019; 21:204.
42. Vázquez-Del Mercado M, Nuñez-Atahualpa L, Figueroa-Sánchez M et al. Serum levels of anticyclic citrullinated peptide antibodies, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein are associated with increased carotid intima-media thickness: a cross-sectional analysis of a cohort of rheumatoid arthritis patients without cardiovascular risk factors *Biomed Res Int*, 2015;342649.
43. Hwang YG, Balasubramani GK, Metes ID, et al. Differential response of serum amyloid A to different therapies in early rheumatoid arthritis and its potential value as a disease activity biomarker. *Arthritis Res*, 2016; 18:108
44. Wild N, Karl J, Grunert VP, Schmitt RI, Garczarek U, Krause F, et al.. Diagnosis of rheumatoid arthritis: multivariate analysis of biomarkers, *Biomarkers*. 2008;13(1):88-105
45. Connolly M, Mullan RH, McCormick J, et al.. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor alpha and matrix turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy, *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1035-45
46. Obradović-Tomasević B, Vujasinović-Stupar N, Tomasević R. New risk factors for cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis *Med Pregl.* 2008; 61: 601-606
47. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 1;23(1):e7-10.
48. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol.* 200; 18;45(2):229-37. doi: 10.1016/j.jacc.2004.09.060..
49. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(6):658-65. doi: 10.1093/rheumatology/41.6.658.
50. Luttun A, Tjwa M, Moons L, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002; 8:831–840,
51. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med*, 200; 7:575–583,

52. Khurana R, Moons L, Shafi S, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. *Circulation* 2005; 111:2828–2836.
53. Yoo SA, Yoon HJ, Kim HS, et al. Role of placenta growth factor and its receptor flt-1 in rheumatoid inflammation: a link between angiogenesis and inflammation. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):345-54. doi: 10.1002/art.24289. PMID: 19180491.
54. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017 Mar;12(2):147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
55. Thygesen K., Alpert JS, Jaffe AS, et al. Четвърта универсална дефиниция на инфаркт на миокарда, *Eur Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
56. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
57. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2011;123:1367–76.
58. Divard G, Abbas R, Chenevier-Gobeaux C, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is a biomarker for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional controlled study, *Arthritis Research & Therap*, 2017; 19:132 DOI 10.1186/s13075-017-1352-7
59. G. Walldius, “The apoB/apoA-I ratio is a strong predictor of cardiovascular risk,” in *Lipoproteins in Health and Diseases*, S. Frank and G. Kostner, Eds., pp. 95–148, InTech, Rijeka, Croatia, 2012.
60. C. Garcia-Gomez, M.A. Martin-Martinez, S. Castaneda et al. Lipoprotein(a) concentrations in rheumatoid arthritis on biologic therapy: results from the CARdiovascular in rheuMATology study project *J. Clin. Lipidol.*, 2017; 11 (3):749-756 e743
61. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediat Inflamm.* 2014;2014:545493. Google Scholar
62. Rho, Y.H., Chung, C.P., Oeser, A., et al. (2009), Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61:1580-1585. <https://doi.org/10.1002/art.25009>
63. Св Христова, Св Димитров, Ж Русева и др. Ревматоиден артрит-същност на заболяването и оценка на активността му, 2019; сп.Обща медицина, брой 2