

*Публикации извън дисертационен труд за придобиване на ОНС
“доктор”*

на

*д-р Рада Николаева Ганчева, дм
Клиника по ревматология УМБАЛ “Софиямед”*

I. МОНОГРАФИЯ

Бъбречни и сърдечно-съдови усложнения при подагра (Ганчева Р. Кундурджиев Ат. Коларов Зл). Издателство „Арбилис“, 2017, 158 стр. ISBN: 978-619-7063-18-9.

Резюме: Подаграта е често срещана болест от групата на кристалните артропатии. В миналото се е свързвала със специфични качества на личността и е привличала вниманието на много известни лечители от древността до днес. В етиопатогенезата ѝ се включват метаболитни, бъбречни, сърдечно-съдови и имунологични механизми. Възприема се за болест на отлагането на мононатриевоуратни кристали от изявата на първата подагрозна криза и дори преди нея. Тя е най-честата причина за артрит сред възрастното население в света. В различните популации разпространението ѝ варира от 1 до 15.3%. Широкото ѝ разпространение се дължи на промяната в начина на живот. За тридесет години приемът на фруктоза се е увеличил с около 2000%, което е рязка промяна и не може да се компенсира от еволюцията - ефективен, но бавен процес. От друга страна, делът на възрастното население нараства. С напредването на възрастта съпътстващите заболявания и количеството на урат в организма се повишават. В годините, разбирането за подаграта се е променило, от болест свързана със социално благополучие и охолан начин на живот в болест характеризираща се със значим коморбидитет и изискваща комплексни здравни грижи. В Съединените щати 6% от годишните разходи в здравеопазването се отделят за грижи за болните от подагра, като през 2002 г. 1.4 милиона извънболнични прегледи са били във връзка с болестта. Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между подаграта и повишения сърдечно-съдов риск, но резултатите от проспективните проучвания са противоречиви. Ако самостоятелното ѝ значение в сърдечно-съдовата патология се докаже, това би било от голямо значение, имайки предвид, че на сърдечно-съдови болести се дължат над 17 милиона смъртни случаи годишно, като 80% от тях са в

държавите с ниски и средни доходи. През 2030 г. се очаква 23.6 милиона от смъртните случаи да се дължат на сърдечно-съдови усложнения. Някои изследователи определят подаграта с тофи за качествено нова болест, характеризираща се с висок сърдечно-съдов риск, която се повлиява от провеждането на ранно и адекватно лечение. В книгата са отразени проведените до този момент проучвания и наши резултати относно връзката на подаграта с бъбречните и сърдечно-съдовите нарушения.

Abstract: Gout is a common disease from the group of crystal arthropathies. In the past, it was associated with specific personality qualities and attracted the attention of many famous healers from ancient times to the present day. In its etiopathogenesis metabolic, renal, cardiovascular and immunological mechanisms are involved. It has been considered a monosodium urate crystal deposition disease since the appearance of the first gout attack and even before it. Gout is the most common cause of arthritis in the world's elderly population. In different populations, the disease prevalence varies from 1 to 15.3%. Its wide distribution is due to the change in the way of life. In thirty years, fructose intake has increased by about 2000%, which is a drastic change and cannot be compensated by evolution - an efficient but slow process. On the other hand, the share of the elderly population is growing. With advancing age, concomitant diseases and the amount of urate in the body increase. Over the years, the understanding of gout has changed, from a disease associated with social well-being and an affluent life to a disease characterized by significant comorbidity and requiring complex health care. In the United States, 6% of annual health care expenditures are devoted to gout care, and in 2002, 1.4 million outpatient visits were related to the disease. A number of epidemiologic studies have demonstrated an association between gout and increased cardiovascular risk, but the results of prospective studies are conflicting. If its independent role in cardiovascular pathology is proven, it would be of great importance, considering that cardiovascular diseases are responsible for over 17 million deaths annually, 80% of which are in low- and middle-income countries. In 2030, 23.6 million of the deaths are expected to be due to cardiovascular complications. Some researchers define gout with tophi as a qualitatively new disease characterized by high cardiovascular risk, which is preventable by early and adequate treatment. The book reflects the studies conducted to date and our results regarding the relationship between gout and kidney and cardiovascular disorders.

III. ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ

A. Публикации в списания, реферирани и индексирани в БД Scopus и Web of Science / Дадени са четвъртините и SJR по Scopus, данните са за годината на публикуване

Публикации на български език

1.Ганчева Р, Иванова М, Коларов Зл, Рашков Р, Стоилов Р. Ефикасност на цертолизумаб пегол при аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит – резултати от клинични проучвания. Ревматология 2013; 21(3): 44-48. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2013 – 0.102) O4

Резюме: Аксиалният спондилоартрит обединява анкилозиращия спондилит (АС) и недиференцираните спондилартропатии. От изявата на първите клинични симптоми до поставянето на диагнозата АС обичайно минават 8-11 години. Според Rudwaleit има три стадия в развитието на болестта. Най-ранният е прерентгенографският, който може да се обективизира с помощта на ЯМР и съответно да бъде започнато лечение. Терапията с anti-TNF медикаменти се характеризира с добър отговор при младите пациенти с кратка продължителност на болестта и висока възпалителна активност. В обзора са разгледани резултатите от проучвания, проведени с anti-TNF инхибитори при аксиален спондилоартрит, включително RAPID-axSpA, което е първото голямо, многоцентрово и плацебо-контролирано проучване. В него е направено директно сравнение на терапевтичния отговор между болни в прерентгенографски стадий и с активен АС.

Ключови думи: аксиален спондилоартрит, цертолизумаб пегол, TNF- α

Abstract: Axial spondyloarthritis includes ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies. From the onset of the first clinical symptoms to diagnosis passes period of 8-11 years. According to Rudwaleit there are three stages in the development of the disease. The earliest is nonradiological which can be identified with the use of MRI and appropriate treatment to be started. Therapy with anti-TNF agents is characterized with a good response in young patients with a short duration of disease and high inflammatory activity. In the review we discuss the results of studies performed with anti-TNF drugs and those of RAPID-axSpA, which is the first large,

multicenter and placebo-controlled study. This study allows direct comparison of the therapeutic response in patients in nonradiographic stage with those with active ankylosing spondylitis.

Key words: Axial spondyloarthritis, Certolizumab pegol, TNF- α

2.Иванова М, Стоилов Р, Ганчева Р, Станилова Сп и Манолова И. Серумно ниво на TNF- α при ревматоиден артрит във връзка с болестната активност и провежданата терапия. Ревматология 2013; 21(4): 31-37. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2013 – 0.102) O4

Резюме: Ревматоидният артрит (РА) е хронично възпалително заболяване, характеризиращо се с хиперплазия и инфилтриране на синовията с възпалителни клетки, водещи до прогресивна деструкция на ставите. Доказано е участието на няколко цитокина в почти всички етапи на ревматоидното ставно възпаление и деструкция. TNF- α се счита за възлов цитокин в патогенезата на РА, тъй като е представен в биологично значими нива в синовиалната тъкан и течност при страдащите от болестта. Нещо повече, нивата на TNF- α в ревматоидната синовия са в паралел както със степента на възпалението, така и на костните ерозии. Целта на проучването е да анализираме продукцията на TNF- α при болни с ревматоиден артрит и връзката между серумното ниво на този цитокин и клиничните и лабораторните параметри на болестната активност, давността на заболяването и приложеното лечение. Серумните нива на TNF- α при 76 болни с РА на възраст (mean \pm SD) 55.58 ± 10.7 г., варираща от 32 до 78 г., и средна продължителност (\pm SD) на заболяването 9.8 ± 7.3 г. (range 0.1-32) бяха измерени чрез ELISA тест. За оценка на болестната активност беше приложен DAS28-CRP. Нивото щ беше интерпретирано като ниско – $DAS28 \leq 3.2$, умерено – $3.2 < DAS28 \leq 5.1$, или високо – $DAS28 > 5.1$. Като допълнителни показатели използвахме възпалителните биомаркери СУЕ и СРП. Резултатите бяха сравнени с тези на 88 здрави контроли на възраст (mean \pm SD) 55.58 ± 10.7 г., варираща от 32 до 78 г. Изследвахме също връзката на серумната концентрация на TNF- α с клиничните и биологичните параметри на болестната активност при РА, както и с провежданата терапия. Петдесет и седем (75%) от пациентите бяха на лечение със синтетично болестомодифициращо антиревматично лекарство (БМАРЛ) – Methotrexate, Sulfasalazine или Leflunomide, а 19 (25%) – с биологично БМАРЛ (3 с TNF-блокиращ агент – Enbrel, и 16 с IL-6R антагонист – Tocilizumab). Данните бяха обработени статистически чрез вариационен, непараметричен анализ (Mann Whitney U test), χ^2 тест и корелационен анализ

(Spearman Rank Order Correlation). При болните с РА (9.08 ± 6.17 pg/ml) бяха измерени статистически значимо по-високи серумни нива на TNF- α спрямо контролната група здрави лица (3.16 ± 2.11 pg/ml; $p < 0.001$). Не установихме корелация между серумното ниво на TNF- α и активността на ревматоидния артрит, оценена с DAS28-CRP ($r = 0.218$; $p = 0.059$) и възпалителните биомаркери СУЕ ($r = 0.171$; $p = 0.145$) и СРП ($r = 0.218$; $p = 0.064$), както и с давността на заболяването ($p = 0.543$). При болните с РА, лекувани с биологичен БМАРЛ (Enbrel или Tocilizumab), бяха регистрирани статистически значимо по-ниски стойности на серумния TNF- α (5.6 ± 6.8 pg/ml) в сравнение с пациентите на лечение със синтетичен БМАРЛ (10.2 ± 12.7 pg/ml; $p = 0.002$, Mann-Whitney U test). Повишените серумни нива на проинфламаторния цитокин TNF- α потвърждават неговата патогенетична роля в локалния и системния възпалителен отговор при РА. Лечението с биологични БМАРЛ води до сигнификантно понижение на серумния TNF- α в сравнение с терапията със синтетични БМАРЛ.

Ключови думи: ревматоиден артрит, TNF- α

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by hyperplasia and infiltration of the synovium with inflammatory cells, leading to progressive destruction of the joints. In RA, several cytokines are involved in almost all aspects of articular inflammation and destruction. TNF- α has been considered a pivotal cytokine in the pathogenesis of RA, as TNF- α is present at biologically significant levels in RA synovial tissue and fluid. Furthermore, the levels of TNF- α in RA synovial seem to parallel the extent of both inflammation and bone erosion. The aim of this study was to investigate the production of TNF- α in patients with RA and the relationship between serum level of this cytokine with clinical and laboratory parameters of disease activity, disease duration and therapy. An ELISA test was used to determine serum cytokine TNF- α levels in 76 patients with RA aged (mean \pm SD) 55.58 ± 10.7 (range 32-78) and mean disease duration (\pm SD) 9.8 ± 7.3 (range 0.1-32). Disease activity was assessed by DAS28-CRP and interpreted as low $DAS28 \leq 3.2$, moderate $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ or severe $DAS28 > 5.1$. As additional parameters we used inflammatory biomarkers – ESR and CRP. Results were compared with those from 88 healthy controls, aged (mean \pm SD) 55.58 ± 10.7 (range 32-78). We also studied the relationship of the serum concentration of TNF- α with clinical and biological parameters of disease activity in RA, and with ongoing therapy. Fifty seven (75%) patients were treated with synthetic DMARD`s (Methotrexate, Sulfasalazine or Leflunomide) and 19 (25%) with

biological DMARD (3 with TNF-blocking agent – Enbrel and 16 with IL-6R antagonist – Tocilizumab). The data were processed by statistical variance, non-parametric analysis (Mann Whitney U test), χ^2 test and correlation analysis (Spearman Rank Order Correlation). In patients with RA (9.08 ± 6.17 pg/ml) were measured statistically significantly higher levels of serum TNF- α in comparison with healthy controls (3.16 ± 2.11 pg/ml; $p < 0.001$). No correlations were found between serum levels of TNF- α and disease activity as measured by DAS28-CRP ($r = 0.218$; $p = 0.059$) and inflammatory biomarkers ESR ($r = 0.171$; $p = 0.145$) and CRP ($r = 0.218$; $p = 0.064$), as well as with disease duration ($p = 0.543$). In patients treated with biological DMARDs (Enbrel or Tocilizumab) were recorded statistically significant lower values of serum TNF- α (5.6 ± 6.8 pg/ml) compared with those treated with synthetic DMARDs (10.2 ± 12.7 pg/ml; $p = 0.002$, Mann-Whitney U test). Elevated serum levels of pro-inflammatory cytokine TNF- α confirmed its pathogenic role in local and systemic inflammatory response in RA. Biological DMARD therapy leads to significant decreases in serum TNF- α compared with therapy with synthetic DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α

3.Кундурджиев Ат, Богов Б, Ганчева Р, Христова Кр, Кундурджиев Т. Липиден статус при различни стадии на хронично бъбречно заболяване. Нефрология, диализа и трансплантация 2013; 19(4): 20-27. ISSN: 1312-5257 (Embase/Excerpta Medica и Scopus) (SJR 2013 – 0.100)

О4

Резюме: Затлъстяването и метаболитните нарушения съпътстват хроничните бъбречни заболявания и в голяма степен са причина за прогресирането им. Поставихме си за цел да изследваме затлъстяването и липидните нарушения при болни с различна степен на ХБЗ и след трансплантация и да ги сравним със здрави контроли. Включени са общо 165 пациенти, които са разделени на пет групи: Група 1 – здрави контроли – 38 души (20 жени и 18 мъже) на средна възраст 54,4 години; Група 2 – пациенти с бъбречно заболяване и нормална бъбречна функция (ХББ) – 35 болни на средна възраст 52,5 години (15 жени и 20 мъже), (СКД1 според класификацията на KDOQI); Група 3 – болни в преддиализен стадий на бъбречна недостатъчност (ХБН) – 60 пациенти на средна възраст 57,3 години – (23 жени и 37 мъже) (СКД2-4 според класификацията на KDOQI); Група 4 – болни на диализно лечение (ХД) – 20 пациенти на средна възраст 50,6 години (11 мъже и 9 жени), (СКД5 според същата класификация); Група 5 – трансплантирани болни, 12 трансплантирани

пациенти на средна възраст 42,2 години (7 мъже и 5 жени). Нашето проучване показва, че най-висок е BMI при групата с ХББ и намалява с напредване на бъбречната недостатъчност. Честотата на дислипидемията не се различава съществено между различните групи пациенти, но се влошава атерогенният ѝ профил, преди всичко за сметка на намаляване на HDL с напредването на бъбречната недостатъчност.

Ключови думи: затлъстяване, липиден статус, хронично бъбречно заболяване, дислипидемия

Abstract: Obesity and metabolic disorders accompany chronic kidney diseases and are largely the reason for their progression. Our aim was to study obesity and lipid disorders in pts with different degrees of chronic kidney disease and in pts after transplantation and to compare them with healthy controls. The study included a total of 165 pts who were divided into five groups: Group 1 - healthy controls - 38 individuals (20 females and 18 males) with an average age of 54.4 years; Group 2 - pts with renal disease, but normal renal function (CKD1) - 35 pts with an average age of 52.5 years (15 females and 20 males), (CKD1 according to the classification of KDOQI); Group 3 - pts in predialytic stage renal failure (CRF) - 60 patients with an average age of 57.3 years - (23 females and 37 males), (CKD2-4 according to the classification of KDOQI); Group 4 – pts on dialysis (HD) - 20 patients with an average age of 50.6 years (9 females and 11 males), (CKD5 according to the same classification); Group 5 - transplanted patients, 12 transplant patients with an average age of 42.2 years (5 females and 7 males). Our study found that the group with CKD1 had the highest BMI and that this index decreased with the progression of renal failure. The incidence of dyslipidemia did not differ significantly between the different groups of pts, but its atherogenic profile deteriorated because of reduction of HDL with the progression of renal failure.

Key words: obesity, lipid disorders, chronic kidney disease, dyslipidemia

4.Кундурджиев Ат, Кундурджиев Т, Ганчева Р. Калциево-фосфорна обмяна при ХБЗ и определяне типа на засягане на таргетните органи. Нефрология, диализа и трансплантация 2014; 20(3):29-36. ISSN: 1312-5257 (Embase/Excerpta Medica и Scopus) (SJR 2014 – 0.100)

Q4

Резюме: Известно е, че хроничната бъбречна недостатъчност е рисков фактор със самостоятелно значение за сърдечно-съдовата болестност и смъртност. През последните години голямо внимание се обръща на типа засягане на сърцето и съдовете при ХБН. Целта

е да определим основните параметри на калциево-фосфорния метаболизъм и засягането на таргетните органи (сърце и съдове) чрез сонографски метод (честота на калцификатите по сърдечните структури, честота на плаките по каротидните артерии, дебелина на интимамедия (ИМТ) и резистивен индекс на каротидните артерии (CARI) при болни с различна степен на хронична бъбречна недостатъчност и трансплантирани. Изследвани са общо 165 пациенти, които са разделени на пет групи: Група 1 – здрави контроли – 38 индивиди (20 жени и 18 мъже) на средна възраст 54,4 години; Група 2 – пациенти с бъбречно заболяване и нормална бъбречна функция (ХББ) – 35 болни (15 жени и 20 мъже) на средна възраст 52,5 години (СКD1); Група 3 – болни в преддиализен стадий на бъбречна недостатъчност (ХБН) – 60 пациенти (23 жени и 37 мъже) на средна възраст 57,3 години (СКD2-4); Група 4 – болни на диализно лечение (ХД) – 20 пациенти (11 мъже и 9 жени) на средна възраст 50,6 години (СКD5); Група 5 – трансплантирани болни, 12 трансплантирани пациенти (7 мъже и 5 жени) на средна възраст 42,2 години. Резултатите показват сигнификантна връзка на серумния калций ($p < 0.001$) и фосфор ($p < 0.001$) със степента на бъбречна увреда. Честотата на калцификатите по сърдечните структури (аорта, митрален клапен пръстен, митрални платна, подклапен апарат) отразява сигнификантна разлика ($p = 0.032$) и нараства с влошаване на бъбречната функция. Честотата на плаките на каротидните артерии не показва сигнификантна разлика ($p = 0.372$) с влошаване на бъбречната функция. При групата след трансплантация при средните стойности на серумния калций и серумния фосфор няма сигнификантна разлика с контролната група. CARI се покачва с напредването на бъбречната недостатъчност и е по-нисък след трансплантация. Стойностите на ИМТ при хемодиализно болните са по-ниски в сравнение с тези с ХБН, докато при CARI е обратно. При изследваните от нас пациенти установихме сигнификантно по-ниска честота на калцификатите в миокардните структури, на ИМТ и на CARI при трансплантираните пациенти в сравнение с тези с ХБН и на ХД ($p < 0.0001$). Калциево-фосфорният метаболизъм се влошава с напредването на бъбречната недостатъчност и се подобрява след трансплантация. Честотата на калцификатите по миокардните структури става сигнификантно по-голяма с напредването на бъбречната недостатъчност и намалява след трансплантация, като по-силна зависимост има с нивото на серумния фосфор. Няма разлика в честотата на плаките по каротидните артерии при различните групи пациенти, но има

разлика в стойностите на CARI. Доказаните от нас промени могат да се обяснят с предимно артериосклеротичния тип съдово засягане при напредването на бъбречната недостатъчност.

Ключови думи: калциево-фосфорна обмяна, хронична бъбречна недостатъчност, таргетни органи

Abstract: It is known that chronic kidney disease (CKD) is a risk factor with independent significance in cardiovascular (CV) pathology and death. Recently great attention is paid for the type of damage of the heart and vessels in CKD. The aim of the study is to determine main parameters of the calcium-phosphorus metabolism and the affection of target organs (heart and vessels) by ultrasonography: frequency of calcifications on heart structures, frequency of atherosclerotic plaques on common carotid arteries, intima-media thickness (IMT) and the resistive index of the common carotid arteries (CARI) in patients with different stages of chronic renal failure (CRF) and transplanted patients. Serum levels of calcium and phosphorus were also determined. A total of 165 patients were divided into five groups: Group 1 – healthy controls – 38, of whom 20 females and 18 males with a mean age 54.4 years; Group 2 – 35 patients with CKD and normal kidney function (CKD1) – 15 females and 20 males with a mean age 52.5 years; Group 3 – 60 patients in predialysis (CKD2-4) 23 females and 37 males with a with a mean age 57.3 years. Group 4 – 20 dialysis patients 9 females and 11 males with a mean age 50.6 years; Group 5 – 12 transplanted patients – 5 females and 7 males with a mean age 42.2 years. We observed a significant association of serum calcium ($p < 0.001$) and phosphorus ($p < 0.001$) with the stage of renal damage. The frequency of calcifications on heart structures (aorta, mitral valve annulus, mitral structures) showed significant difference ($p = 0.032$) as increased with the worsening of renal function. The frequency of atherosclerotic plaques on carotid arteries did not show significant difference ($p = 0.372$) with deterioration of renal function. Comparing controls with transplanted patients we did not estimate a significant difference in the mean serum level of calcium and phosphorus. With the progression of renal failure CARI increased and after transplantation it lowered significantly. IMT in patients on hemodialysis was lower in comparison to those with CKD, while an inverse relationship was observed with CARI. In transplanted patients the incidence of calcifications on myocardial structures and on common carotid arteries was significantly lower compared to those with CKD and on hemodialysis, ($p < 0.0001$). Conclusions: Calcium-phosphorus metabolism worsened with the progression of chronic renal failure and improved after transplantation. The same happened with the frequency of calcifications on

myocardial structures, as a strong relationship was found with the serum level of phosphorus. There was no significant difference in the frequency of atherosclerotic plaques on carotid arteries in the different groups of patients, but there was a difference in the value of CARI. The proven by us abnormalities could be explained with arteriosclerotic type vessel changes taking place with the worsening of renal failure.

Key words: calcium-phosphorus metabolism, chronic kidney disease, target organs

5.Иванова М, Манолова И, Ганчева Р, Бояджиева В, Стоилов Р, Станилова С. Серумни нива на IL-23 при анкилозираш спондилит и ревматоиден артрит. Ревматология 2015; 23(1):64-73. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2015 – 0.100) O4

Резюме: През последните години бе постигнат значителен напредък в определяне ролята на „нова генерация” цитокини в индукцията и регулирането на ставното възпаление. Това промени разбирането за патогенезата на артритите, което преди това се основаваше на опростената парадигма за нарушеното равновесие между Th1/Th2. Съвременни проучвания подчертават важната роля на пътя IL-23/Th17 в тяхното развитие. IL-23 се продуцира основно от антиген-представящите клетки, каквито са активираните дендритни клетки, моноцитите и макрофагите, и е от решаващо значение за развитието на някои модели автоимунна патология. При свързване с хетеродимерен рецептор се активира сигналният път, включващ Janus kinase 2 (JAK2), тирозин-киназа 2 (Тук2), и активаторите на транскрипцията (STAT1, 3, 4 и 5). Целта е да анализираме продукцията на IL-23 при болни с възпалителни артропатии (ревматоиден артрит и анкилозираш спондилит) и връзката между серумното ниво на този цитокин и клиничните и лабораторните параметри на болестната активност, функционалното състояние и приложеното лечение. Серумните нива на IL-23 при 32 болни с възпалителни артропатии (18 с АС и 14 с РА), на възраст (mean ± SD) 47.3 ± 13.6 г. (от 27 до 75 г.) и средна подължителност (± SD) на заболяването 10.8 ± 7.3 г. (от 1 до 26) бяха измерени чрез ELISA тест. Резултатите бяха сравнени с тези на 25 съответстващи по възраст и пол здрави контроли. Анализирана беше връзката на серумната концентрация на IL-23 с клиничните и биологичните параметри на болестната активност, физическата функция и провежданата терапия. Болестното състояние при АС беше оценено посредством ASDAS-CRP, BASFI, BASMI, СУЕ и СРП, а при РА чрез DAS28-CRP и HAQ-DI. Данните бяха обработени статистически с непараметричен анализ (Mann Whitney U test),

2 тест и корелационен анализ (Spearman Rank Order Correlation). Серумните нива на IL-23 не се различаваха при болните с РА и АС (49.26 ± 6.78 pg/ml, 37.22 ± 4.20 pg/ml; респ. $p = 0.808$). Установихме по-висока серумна концентрация на този цитокин при двете възпалителни артропатии (42.49 ± 5.41 pg/ml) в сравнение със здравите индивиди (13.15 ± 1.49 pg/ml) ($p = 0.05$). IL-23 в серума показва добра положителна корелационна зависимост със серумната концентрация на СРП ($r = 0.644$; $p = 0.013$) при РА. Не беше установена асоциация на IL-23 с останалите изследвани параметри за болестното състояние при РА и АС. В заключение, ние представяме увеличение на серумното ниво на IL-23 при възпалителни артропатии в сравнение със здравите контроли и липса на асоциация на концентрацията му с активността и физическата функция при анкилозиращ спондилит и ревматоиден артрит. В проведения анализ серумният IL-23 показва силна положителна корелация с възпалителния биомаркер СРП при РА, за разлика от АС.

Ключови думи: възпалителни артропатии, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, IL-23

Abstract: In the recent years, important advances have been made in defining the role of the “new generation” cytokines in the induction and regulation of inflammatory arthritis. This changes the understanding of the pathogenesis of arthritides, which previously was based on a simplistic paradigm of Th1/Th2 imbalance. Recent studies emphasize the important role of IL-23/Th17 pathway in the pathogenesis of arthritides. IL-23 is mainly produced by antigen-presenting cells, such as activated dendritic cells, monocytes, and macrophages and is critical for the development of some models of autoimmune pathologies. IL-23 binds to a heterodimeric receptor, thus activating the signaling pathway involving Janus kinase 2 (JAK2), tyrosine kinase 2 (Tyk2), and activators of transcription (STAT1, 3, 4, and 5). To analyze the production of IL-23 in patients with inflammatory arthritides (rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis), and the relationship between serum levels of this cytokine with clinical and laboratory parameters of disease activity, functional impairment and the treatment administered for these diseases. Serum levels of IL-23 in 32 patients with inflammatory arthritides (18 with AS and 14 with RA), aged (mean \pm SD) 47.3 ± 13.6 years (27 to 75 years), with a mean disease duration (\pm SD) 10.8 ± 7.3 years (1 to 26) were measured by ELISA assay. The results were compared with those of 25 age- and sex-matched healthy controls. The relationship of serum concentration of IL-23 with clinical

and biological parameters of disease activity, physical function, and the therapy for these diseases was analyzed. The disease state in AS was assessed using ASDAS-CRP, BASFI, BASMI, ESR and SRS, while in RA via DAS28-CRP and HAQ-DI. Statistical analyses were performed using non-parametric analysis (Mann Whitney U test), 2 test and correlation analysis (Spearman Rank Order Correlation). No difference was determined in serum levels of IL-23 in patients with RA and AS (49.26 ± 6.78 pg/ml, 37.22 ± 4.20 pg/ml; resp., $p = 0.808$). Higher serum levels of this cytokine were presented in both inflammatory arthritides (42.49 ± 5.41 pg/ml), compared with healthy subjects (13.15 ± 1.49 pg/ml) ($p = 0.05$). IL-23 in the serum had good positive correlation with serum concentration of CRP in RA ($r = 0.644$; $p = 0.013$). No association of IL-23 with the other examined parameters of disease state in RA and AS was observed. In conclusion, we have shown increase in the serum level of IL-23 in inflammatory arthritides compared with healthy controls and lack of association of its concentration with the disease activity and physical function in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Serum IL-23 demonstrated strong positive correlation with the inflammatory biomarker CRP in RA, unlike AS.

Key words: inflammatory arthritides, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, IL-23

6.Василев Г, Куртева Е, Иванова М, Иванова-Тодорова Е, Тумангелова-Юзеир К, Ганчева Р, Стоилов Р, Кюркчиев Д. Ефекти на мезенхимните стволови клетки върху моноцити от пациенти с ревматоиден артрит и прогресивна системна склероза. Ревматология 2019; 27(3):44-54 <https://doi.org/10.35465/27.3.2019.pp44-54>. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2019 – 0.129) O4

Резюме: В контекста на автоимунните възпалителни заболявания би могла да се потърси терапевтичната полза от приложението на мезенхимни стволови клетки (МСК), предвид потенциала им да осъществяват имunosупресия и да регулират имунния отговор. В опита да добием по-цялостен поглед върху механизмите на регулация, осъществявани от адипозни стволови клетки (АТ-МСК), ние изследвахме влиянието на среди от АТ-МСК върху кръвни моноцити от пациенти с ревматоиден артрит (РА). Сравнението на ефекта на разтворимите фактори, продуцирани от АТ-МСК с контролните среди за клетъчно култивиране върху периферни кръвни мононуклеарни клетки (ПКМК), показва статистически сигнификантно редуция на процента моноцити, експресиращи HLA-DR на повърхността си, 55.3% (IQR 30-65%) vs. 72% (IQR 62-81%) $p = 0.001$, а също така и

сигнификантно понижение в плътността на експресията (mean fluorescent intensity, MFI) на HLA-DR върху култивираните моноцити, 265 MFI (IQR 102-896 MFI) vs. 473 MFI (IQR 160-2201 MFI), $p = 0.001$. Под въздействие на средите от АТ-МСК върху ПКМК от болни с РА беше увеличен и процентът на CD14 експресиращи моноцити спрямо контролните среди, 11.7% (IQR 7.6-16.5 %) vs. 6.6% (IQR 4.6-11.8 %), $p = 0.013$, и плътността на повърхностната експресия на CD14, 2702 (IQR 1548-3418) vs. 1540 (IQR 1146-2140), $p = 0.05$. Нивата на sVEGF-A в култури на ПКМК от пациенти с РА, култивирани с кондиционирани среди от АТ-МСК, бяха сигнификантно по-високи спрямо ПКМК, култивирани с контролни среди, 5012 (IQR 2516-5054 pg/ml) vs. 561 pg/ml (IQR 288-699 pg/ml), $p = 0.001$. Нашето проучване по недвусмислен начин показва способността на разтворимите фактори, съдържащи се в среди от АТ-МСК, да влияят на молекулите, свързани с антигенното представяне и процеса на диференциация на кръвни моноцити при болни с РА. По отношение на пилотното проучване с ПКМК от пациенти с ПСС, на начален етап също постигнахме целите си, защото идентифицирахме наличието на тенденция, подобна както при РА, която на следващ етап да бъде проверена.

Ключови думи: мезенхимни стволови клетки, ревматоиден артрит, антигенно представяне.

Abstract: In the context of autoimmune inflammatory diseases, the therapeutic benefits of mesenchymal stem cells (MSCs) could be found in their potential to exert immunosuppressive effects and to regulate the immune response. In pursuit of having a more complete look at the regulatory mechanisms performed by AT-MSC, we examined the influence of adipose stem cells (AT-MSC) on blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis (RA). Comparison of the effect exerted by the soluble factors produced by AT-MSC vs. cell culture control media, on peripheral blood mononuclear cells (PBMC), showed a significant decrease in the percentage of HLA-DR expressing monocytes, 55.3% (IQR 30-65%) vs. 72% (IQR 62-81%), $p = 0.001$, as well as a significant decrease in mean fluorescence intensity MFI of HLA-DR was observed, 265 MFI (IQR 102-896 MFI) vs. 473 MFI (IQR 160-2201 MFI), $p = 0.001$. The percentage of CD14 expressing monocytes and CD14 MFI, was increased in PBMC cultured with AT-MSC conditioned media as opposed to control media: 11.7% (IQR 7.6-16.5%) vs. 6.6% (IQR 4.6-11.8%), $p = 0.013$ and the surface expression density of CD14, 2702 (IQR 1548-3418) vs. 1540 (IQR 1146-2140), $p = 0.05$. sVEGF-A levels in PBMC cultures from RA patients cultured with

conditioned media from AT-MSC were significantly higher than PBMC cultured with control media suppressing secretion of sVEGF-A, 5012 (IQR 2516-5054 pg/ml) vs. 561 pg/ml (IQR 288-699 pg/ml), $p = 0.001$.

Key words: mesenchymal stem cells, rheumatoid arthritis, antigen presentation

7.Ганчева Р. Великова Ц, Кундурджиев Т, Коларов Зл, Кундурджиев Ат. Серумни концентрации на IL-1 β и IL-18 при пациенти с подагра в междупристъпен период и сърдечно-съдови промени. Ревматология 2019; 27(4):18-26 <https://doi.org/10.35465/27.4.2019.pp18-26>. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJIR 2019 – 0.129) O4

Резюме: В литературата има данни, че ключовите за иницирането и поддържането на подагрозното възпаление интерлевкини - IL-1 β и IL-18, се асоциират с бъбречни и сърдечно-съдови нарушения. Имат главна регулаторна функция в първичния имунен отговор и в съдовата патология. Поставихме си за цел да изследваме серумното ниво на IL-1 β и IL-18 при контроли с неактивирана остеоартроза, пациенти с асимптомна хиперурикемия, подаграци без тофи и болни с тофи извън пристъп и да установим дали серумните им концентрации се асоциират с ехографски промени на бъбреците и сърцето. Проучването е с крос-секционен дизайн. Включени са общо 83 последователни болни: 18 с неактивирана остеоартроза, 29 с асимптомна хиперурикемия, 22-ма подагрици без тофи и 18 подагрици с тофи в междупристъпен период. Серумната концентрация на интерлевкините е определена чрез ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA) с Human IL-1 β и IL-18 ELISA китове (Platinum, eBioscience, Vienna, Austria). Ехографски са измерени: бъбречният резистивен индекс (RRI) с 3.5 MHz трансдюсер работещ с пулсова доплерова честота 2.5 MHz и индексът на левокамерната мускулна маса (LVMi), с 2.5 MHz трансдюсер Phased Array. Данните са анализирани чрез One-Sample Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, Tukey HSD, Kruskal Wallis, Mann-Whitney и точният тест на Fisher. Корелационните анализи са извършени чрез корелационния коефициент на Spearman. При пациентите с тофи серумното ниво на IL-1 β беше недектируемо в сравнение с останалите три групи, ($p < 0.001$). Докато в серумната концентрация на IL-18 не се установи разлика между изследваните групи ($p=0.154$). Имайки предвид, че нивото на IL-1 β беше недектируемо при подагриците с тофи, корелационен анализ при тези болни със серумното ниво на пикочната киселина, RRI и LVMi не се проведе. В останалите три групи, в които

имаше стойности на IL-1 β над нулата не установихме връзка с упоменатите показатели. Корелация не се откри и между концентрацията на IL-18 със серумната пикочна киселина, RRI и LVMi. Смятаме, че серумното ниво на IL-1 β и IL-18 не отразява тежестта на подаграта и сърдечно-съдовия риск при изследваните болни.

Ключови думи: болни от подагра в междупристъпен период; серумни нива на IL-1 β и IL-18; сърдечно-съдови промени

Abstract: In the literature there are reports that the key interleukins, IL-1 β and IL-18, for the initiation and maintenance of gouty inflammation are associated with renal and cardiovascular disorders. They have a major regulatory function in the innate immune response and in vascular pathology. We aimed to determine serum levels of IL-1 β and IL-18 in controls with inactive osteoarthritis, patients with asymptomatic hyperuricemia, gouty arthritis without tophi subjects and gouty tophi individuals out of flare, and to establish whether their serum concentrations are connected to ultrasound alterations of the kidneys and heart. The study is cross-sectional in design. A total of 83 consecutive patients were included: 18 with inactive osteoarthritis, 29 with asymptomatic hyperuricemia, 22 gouty arthritis without tophi and 18 gouty tophi individuals out of flare. Serum interleukin concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with Human IL-1 β and IL-18 ELISA kits (Platinum, eBioscience, Vienna, Austria). By applying ultrasound were measured: renal resistive index (RRI) with 3.5 MHz transducer working with pulse Doppler frequency of 2.5 MHz and left ventricular mass index (LVMi), determined with 2.5 MHz transducer Phased Array. Data were analyzed by One-Sample Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, Tukey HSD, Kruskal Wallis, Mann-Whitney and Fisher's exact test. Correlational analyzes were performed by using the Spearman correlation coefficient. In gouty tophi subjects serum IL-1 β level was undetectable compared to the other three groups, ($p < 0.001$). The serum concentration of IL-18 was comparable across the groups, ($p = 0.154$). Given that the level of IL-1 β was undetectable in gouty tophi patients, a correlation analysis in this group with serum uric acid concentration, RRI and LVMi was not performed. In the remaining three groups, which had values of IL-1 β above zero, we did not detect an association with the above mentioned parameters. No correlation was found between IL-18 concentration and serum uric acid, RRI and LVMi in the groups. We suggest that serum IL-1 β and IL-18 levels do not reflect the severity of gout and cardiovascular risk in the examined patients.

Key words: gout patients out of flare; serum concentrations of IL-1 β and IL-18; cardiovascular alterations

8.Ганчева Р, Павлова П, Коларов Зл. Национален консенсус за диагноза и лечение на подагра. Българско дружество по ревматология 2019 г. Ревматология 2020; 28(1); 64-95. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2020 – 0.100) О4 – Няма абстракт

9.Николова М, Маринчев Л, Христова М, Ганчева Р, Коларов Зл, Балева М, Стойчев Р, Кундурджиев Ат. Blue toe синдром. Медицински преглед 2020; 56(2): 20-24. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Blue toe синдром представлява остра исхемия и последваща цианоза на пръст на крака вследствие съдова оклузия на артериален кръвоносен съд с малък калибър от тромбоза, емболия, вазоспазм или възпаление и при липса на предхождаща травма, студово увреждане или подлежащо заболяване, свързано с генерализирана цианоза (например хипоксия или метхемоглобинемия). Често появата на симптомите се предхожда от съдови интервенция. Понякога могат да се развият оток и цианоза на съседни тъкани. При някои пациенти се наблюдава засягане и на други органи и системи. Изключително важно е да се осигури бърза реперфузия на засегнатите тъкани поради висок риск от тъканна некроза и гангрена. Настоящият обзор разглежда съвременните познания за blue toe синдром.

Ключови думи: blue toe синдром, атероемболия, съдови интервенции, васкулити, лечение

Abstract: Blue toe syndrome is acute ischemia and cyanosis of a toe due to vascular occlusion of arterial branch of small caliber – thrombosis, embolism, vasospasm or inflammation of the vascular wall in the absence of preceding trauma, cold-induced tissue injury or underlying condition with generalized cyanosis (i.e. hypoxia or methemoglobinemia). Frequently the appearance of blue toe syndrome is preceded by vascular intervention. Sometimes edema and cyanosis of the adjacent tissues are present. In some patients involvement of other organs and tissues is observed. The fast reperfusion of the affected tissues is crucial due to the high risk for tissue necrosis and gangrene. This review is focused on the current knowledge on blue toe syndrome.

Key words: blue toe syndrome, atheroembolism, vascular interventions, vasculitis, treatment

10.Ганчева Р, Николова М, Янкова П, Кундурджиев Ат. Приложение на Микофенолат мофетил при пациенти с Първичен синдром на Съогрен. Медицински преглед 2022; 58(2):60-64. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Първичният синдром на Съогрен е хронично възпалително аутоимунно заболяване, което често се наблюдава при жени на средна възраст. Синдромът се характеризира със сух кератокоюнктивит и ксеростомия поради фокалната лимфоцитна инфилтрация на екзокринните жлези. Възприема се за системно нарушение включващо развитието на аутоимунна цитопения, синовит, интерстициални белодробни промени, невропатия, тубулоинтерстициален нефрит, мембранопродлиферативен гломерулонефрит и васкулит. Лечението на пациентите включва кортикостероиди, антипролиферативни медикаменти, калциневринови инхибитори, циклофосфамид и терапия водеща, до деплещия на В-клетките. Микофенолат мофетил потиска пролиферацията на Т- и В-клетките. Литературните данни подкрепят приложението му при ксероофталмия, хипергаммаглобулинемия, дефицит на С3 и С4 фракциите на комплемента, тубулоинтерстициална, гломерулна и белодробна увреда. Медикаментът е алтернатива за болните с висока кумулативна доза на Циклофосфамид. Представяме обзор на литературата и нашия опит при пациенти с първичен синдром на Съогрен.

Ключови думи: Първичен синдром на Съогрен, бъбречно засягане, микофенолат мофетил

Abstract: Primary Sjogren's syndrome is a chronic inflammatory autoimmune disease that is common in middle-aged women. The syndrome is characterized by dry keratoconjunctivitis and xerostomia due to focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands. It is considered a systemic disorder including the development of autoimmune cytopenia, synovitis, interstitial lung changes, neuropathy, tubulointerstitial nephritis, membranoproliferative glomerulonephritis and vasculitis. Treatment of patients includes corticosteroids, antiproliferative drugs, calcineurin inhibitors, cyclophosphamide and therapy leading to B-cell depletion. Mycophenolate mofetil affects proliferation of T- and B-cells. Literature data support its use in xeroophthalmia, hypergammaglobulinemia, deficiency of C3 and C4 fractions of complement, tubulointerstitial, glomerular and lung damage. The drug is an alternative for patients with a high cumulative dose of cyclophosphamide. The authors present a review of the literature and own experience with primary Sjogren's syndrome and its treatment.

Key words: Primary Sjogren's syndrome, renal involvement, mycophenolate mofetil

11.Ганчева Р, Николова М, Янкова П, Кундурджиев Ат. Лечение с anti-TNF- α медикаменти при болни с ревматични заболявания и бъбречна недостатъчност. Медицински преглед 2022; 58(3):13-17. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Най-често прилаганите медикаменти при лечението на възпалителните ставни заболявания включват НСПВС и конвенционални болестомодифициращи медикаменти, но повечето от тях са с нефротоксични ефекти. При пациенти на хронична диализа конвенционалните болестомодифициращи медикаменти не се предпочитат поради негативното им влияние върху преживяемостта на болните. Данните до този момент подкрепят приложението на anti-TNF- α антителата при пациенти с възпалителни ставни заболявания и бъбречна недостатъчност на хронична диализа. Малкото проучвания подвърждават тяхната ефикасност при лечението на лупусен нефрит. Приложението им при ANCA-асоциираните васкулити не е потвърдено. Можем да обобщим, че лечението с anti-TNF- α медикаменти е подходящо при пациенти с Възпалителни ставни заболявания на диализа.

Ключови думи: анти- TNF- α медикаменти, ревматични заболявания, бъбречна недостатъчност, диализа

Abstract: The most commonly used drugs in the treatment of Inflammatory joint diseases include NSAIDs and conventional disease-modifying drugs, but most of them have nephrotoxic effects. In chronic dialysis patients, conventional disease-modifying drugs are not preferred due to their negative impact on patient survival. To date, data support the use of anti-TNF- α antibodies in patients with inflammatory arthritis and renal failure on chronic dialysis. Few studies confirm their efficacy in the treatment of lupus nephritis. Their application in ANCA-associated vasculitis has not been confirmed. We can summarize that the use of anti-TNF- α drugs is appropriate in patients with inflammatory arthritis on dialysis.

Key words: anti-TNF- α medications, rheumatic diseases, renal failure, dialysis

12.Ганчева Р, Николова М, Янкова П, Кундурджиев Ат. Невробехчет. Медицински преглед 2022; 58(4): 5-9. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Синдромът на Бехчет е идиопатично, хронично рецидивиращо заболяване, което засяга много органи и системи. Ангажирането на нервната система е рядко. Обикновено се развива 5 години след дебюта на болестта. Пациентите могат да развият главоболие (подобно на мигренозното), тромбоза на sinus duralis, паренхимна мозъчна увреда без засягане на мозъчната кора, промени в извънмозъчните и вътремозъчните артерии, психични нарушения и периферно нервно ангажиране. Острите епизоди на паренхимна мозъчна увреда се лекуват с високи дози кортикостероиди заедно с имunosупресори като азатиоприн и циклофосфамид. Моноклоналните anti-TNF- α антитела трябва да се прилагат като първа линия при тежка и рефрактерна форма на болестта. Първият епизод на церебрална венозна тромбоза се лекува с високи дози кортикостероиди. За кратък интервал от време могат да се добавят антикоагуланти.

Ключови думи: Невробехчет; паренхимна мозъчна увреда; тромбоза на sinus duralis; лечение

Abstract: Behçet's syndrome is an idiopathic, chronic recurrent disease that affects many organs and systems. Nervous system involvement is rare. It usually develops 5 years after the onset of the disease. Patients may develop headache (similar to migraine), sinus duralis thrombosis, parenchymal brain damage without cortex engagement, alterations in the extracerebral and intracerebral arteries, psychiatric disorders, and peripheral nerve involvement. Acute episodes of parenchymal brain injury are treated with high doses of corticosteroids along with immunosuppressants such as azathioprine and cyclophosphamide. Monoclonal anti-TNF- α antibodies should be used as a first line in severe and refractory disease. The first episode of cerebral venous thrombosis is managed with high doses of corticosteroids. Anticoagulants can be added over a short period of time.

Key words: Neurobehçet; parenchymal brain damage; sinus duralis thrombosis; treatment

13.Кундурджиев Ат, Николова М, Костадинова А, Генев Д, Христова М, Колева Н, Ганчева Р, Коларов Зл, Кюркчиев Д, Тодорова Е, Монов Д, Тодоров Т, Минкова В, Ананиев Ю. Системен лупус еритематодес при мъже – клиничко-лабораторни, имунологични и хистологични особености. Ревматология 2022; 30(3):15-20 doi: 10.35465/30.3.2022. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJIR 2022 – 1.119) O2

Резюме: Системният лупус еритематозус е хронично, системно, органонеспецифично, автоимунно заболяване, което засяга всички органи и системи в човешкия организъм и се характеризира със синтез на антитела към ядрени антигени. В Европа честотата му достига 1:2500 души. Засяга по-често жени (съотношение жени: мъже = 9:1) във фертилна възраст (15-45 г.). Протичането му при мъже се характеризира с по-агресивен клиничен ход, често развитие на сериозни усложнения като васкулит, засягане на централната нервна система, антифосфолипиден синдром и др. За период от 4 г. (2016-2019 г.) в Клиниката по нефрология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски”, София, бяха проследени 18 мъже със системен лупус, 11 с биопсично доказано бъбречно засягане и 7 без клиничко-лабораторни данни за значимо бъбречно засягане (протеинурия < 0.5 г/24 ч, липса на еритроцитурия и цилиндрурия, нормална бъбречна функция), на средна възраст към диагностициране на заболяването 42.7 ± 12.5 г. Всички пациенти бяха лекувани с патогенетични средства (кортикостероиди + цитотоксични агенти). При трима имаше данни за вторичен антифосфолипиден синдром, при 1 – възпалително заболяване на дебелото черво, при 1 – серонегативна спондилоартропатия. Трима пациенти имаха захарен диабет тип 2. Авторите обсъждат клиничните, имунологичните и хистологичните особености и терапевтичния подход при мъже със системен лупус.

Ключови думи: системен лупус, лупусен нефрит, антифосфолипиден синдром, мъжки пол, клинични особености, автоантитела, лечение

Abstract: Systemic lupus erythematosus is a chronic, systemic, non-organ-specific autoimmune disease that affects all organs and systems of the human body and is characterized by the production of autoantibodies against nuclear antigens. Its prevalence in Europe reaches 1:2500. It affects mostly women (female: male ratio = 9:1) in fertile age group (15-45 years). The clinical course of lupus in males is characterized by more aggressive clinical course and the development of serious complications, such as vasculitis, central nervous system involvement, antiphospholipid syndrome, etc. For the period of 7 years (2012-2019) we observed overall 18 male patients with

systemic lupus, 11 with biopsy-proven renal involvement and 7 without clinically significant renal disease (proteinuria < 0.5 g/24 h, no erythrocyturia/cylindruria, normal renal function), mean age at the diagnosis 39.6 ± 12.3 years. All patients received pathogenetic treatment (corticosteroids+ cytotoxic agents). Three had secondary antiphospholipid syndrome, 1 – inflammatory bowel disease, 1 – seronegative spondyloarthropathy. Three had type 2 diabetes. The authors discuss the clinical, immunological and histological characteristics and the therapeutic approach in males with systemic lupus.

Key words: systemic lupus, lupus nephritis, antiphospholipid syndrome, male, clinical characteristics, autoantibodies, treatment

14.Ганчева Р. Петранова Ц. Иванова М. Шейтанов И. Кундурджиев Ат. Николова М. Колева Н. Стоилов Р. Рашков Р. Болна със Системен лупус еритематодес, високи рANCA антитела и терминална бъбречна недостатъчност. Ревматология 2022; 30(4): 57-64 doi: 10.35465/30.4.2022. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2022 – 1.119)

Q2

Резюме: Представя се болна на 47-годишна възраст с активен системен лупус еритематодес – кожна, ставна, хематологична, бъбречна форма. Пациентката е с бързопрогресиращ, вероятно некротизиращ гломерулонефрит при комбинация от многократно завишени anti-dsDNA и рANCA антитела. Постъпи в Клиниката с терминална бъбречна недостатъчност. Проведе се активно патогенетично лечение – пулсове с Метилпреднизолон, Имуновенин и пулс с Ендоксан. Проведоха се още кръвопреливания и опити за стимулиране на диурезата с Фуранрил. Започна се хемодиализа поради непостигането на адекватен диуретичен отговор и повишаване на азотните тела. На базата на насложена инфекция с *E. fecalis* и *E. durans* болната разви дисеминирана интравазална коагулопатия, която протече с картината на полиорганна недостатъчност и завърши летално.

Ключови думи: системен лупус еритематодес, белодробно и бъбречно ангажиране, рANCA, сепсис

Abstract: A 47-year-old female patient with active Systemic lupus erythematosus (SLE) – skin, joint, hematological, and renal involvement, was admitted due to rapidly progressive renal failure at the background of very high anti-dsDNA and рANCA antibodies. Active pathogenetic treatment was started – pulse therapy with methylprednisolone, intravenous immunoglobulins (IVIG) and

cyclophosphamide, blood transfusions were performed, symptomatic treatment with infusions and diuretic was initiated. Due to progression of renal failure with volume overload and increase in urea and creatinine levels renal-replacement therapy was initiated. The patient developed E. faecalis and E. durans sepsis with disseminated intravascular coagulation and groundglass-type lung changes and the condition further deteriorated to fatal multiorgan failure. The authors discuss the role of pANCA antibodies in SLE with renal and lung involvement.

Key words: systemic lupus erythematosus, lung and renal involvement, pANCA, sepsis

15.Ганчева Р, Николова М, Петранова Ц, Шейтанов И, Янкова П, Коларов Зл, Кундурджиев Ат. Риск от карцином при пациенти със Системен лупус еритематозус. Медицински преглед 2023; 59(1):5-10. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Рискът от развитието на карцином при пациентите със системен лупус еритематозус е повишен. През последните десетилетия са идентифицирани специфични злокачествени заболявания, засягащи тези болни. Повишена е честотата на неходжкиновите и ходжкиновия лимфом, както и на някои солидни тумори, като рак на белия дроб, щитовидната жлеза, пикочния мехур, вулвата и черния дроб. Рискът от развитието на рак на гърдата, простатата и кожен меланом е по-нисък от този в общата популация.

Ключови думи: системен лупус еритематозус, лимфом, солидни тумори

Abstract: The risk of developing cancer in patients with systemic lupus erythematosus is increased. In recent decades, specific malignant diseases affecting those patients have been identified. The incidence of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma, as well as some solid tumors such as lung, breast, thyroid, bladder, vulva and liver cancers, is increased. The risk of developing breast, prostate cancer and skin melanoma is lower than that in the general population.

Key words: systemic lupus erythematosus, lymphoma, solid tumors

16.Венкова-Колева К, Върляков А, Пенков М, Калинкова И, Кундурджиев Ат, Генов Д, Първова И, Ганчева Р, Стойчев Р, Мартинов И, Влахов Й, Николова М. Синдром на лешникотрошачката – една рядка причина за хематурия. Обща медицина 2023; 25(4):61-64. ISSN: 1311-1817 (EMBASE/Excerpta Medica Database, Scopus и EBSCO) (SJR 2023 – 0.124) O4

Резюме: Синдромът на лешникотрошачката е рядка вродена съдова аномалия, при която лявата бъбречна вена се притиска между артерия мезентерика супериор и аортата, което води до забавяне на кръвотока и до дилатация на вената, венозна стаза с поява на еритроцитурия със или без нискостепенна протеинурия, венозен застой в малкия таз и тазова болка при жените и варикоцеле и/или оток на левия тестис при мъжете. Нерядко има и болкови оплаквания ниско в корема или в лявата коремна половина. Диагнозата се поставя с помощта на образни изследвания (абдоминална ехография, компютърна томография с контрастно усилване, ангиография, магнитнорезонансна томография) и влиза в съображение при търсене на причината за еритроцитурия или за тазова болка. Лечението е интервенционално (перкутанна интралуминална ангиопластика на лявата бъбречна вена) или оперативно. Представяме случай на 46-годишна жена със синдром на лешникотрошачката, доказан при компютърна томография по повод хематурия от детска възраст.

Ключови думи: синдром на лешникотрошачката, хематурия, образни методи, компютърна томография

Abstract: Nutcracker syndrome is a rare inborn vascular abnormality in which the left renal vein is trapped and compressed between the superior mesenteric artery and the aorta. Compression leads to congestion and dilation of the left renal vein, erythrocyturia with or without proteinuria, pelvic congestion and pelvic pain in women and varicocele and/or swelling of the left testicle in men. The affected individuals may report low abdominal pain and discomfort in the left flank. The diagnosis is based on imaging studies (abdominal ultrasound, computed tomography with contrast enhancement, angiography, magnetic resonance imaging). Nutcracker syndrome is part of the differential diagnosis of hematuria and pelvic pain. The treatment is interventional (percutaneous transluminal angioplasty of the left renal vein) or surgical. The authors present a 46-year-old female patient with nutcracker syndrome diagnosed using contrast-enhanced computed tomography for hematuria since childhood.

Key words: nutcracker syndrome, hematuria, imaging studies, computed tomography

17.Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Янкова П, Маринчев Л. Полимиалгия ревматика и ангионевротичен едем, развил се при хронично лечение с АСЕ-инхибитор – клиничен случай. Медицински преглед 2024; 60(1):49-52. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Полимиалгия ревматика е рядко възпалително ревматично заболяване. СУЕ и С-реактивният протеин са сред надеждните белези за активност на болестта. Ангионевротичният едем се развива при промени в съдовия пермеабилитет и тонус, често на фона на прием на медикаменти с вазодилаторно действие. В настоящата публикация представяме болна на 67 г. с Полимиалгия ревматика, лекувана с кортикостероиди до постигане на пълна клиничко-лабораторна ремисия, вкл. нормализиране на острофазовите показатели. На фона на постигнатата ремисия пациентката развива ангионевротичен едем от прием на АСЕ – инхибитор в продължение на година и половина. Три месеца след овладяването му и спиране на терапията с АСЕ - инхибитор персистират високи стойности на острофазовите показатели при липса на друга причина, която да обясни тези промени. От проведените изследвания и прегледа на литературата, смятаме, че заддържането на повишените нива на СУЕ и CRP е във връзка с преживяния ангионевротичен едем.

Ключови думи: полимиалгия ревматика, АСЕ – инхибитори, ангионевротичен едем

Abstract: Polymyalgia rheumatica is a rare inflammatory rheumatic disorder. ESR and C-reactive protein are among the well-known laboratory markers for disease activity in these patients. Angioneurotic edema develops due to changes in vascular permeability and tone, frequently at the background of medications that affect vascular tone. We present a 67-years-old female patient diagnosed with Polymyalgia rheumatica. Corticosteroid treatment lead to clinical remission and normalization of acute phase parameters. At the background of remission, the patient developed angioneurotic edema during the intake of ACE inhibitor for a year and a half. Three months after the resolution of edema and the cessation of ACE-inhibitor, high levels of acute phase indicators persisted in the absence of any other underlying inflammation. After thorough review of the accessible literature, we believe that the retention of elevated levels of ESR and CRP is related to the experienced angioedema.

Key words: polymyalgia rheumatica, ACE – inhibitors, angioedema

18.Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Първова И, Николова М, Петранова Ц, Шейтанов И, Янкова П, Коларов Зл. Пахидермопериостит с Антисинтетазен синдром. Ревматология 2024; 22(1):107-114. ISSN: 1310-0505 (Scopus, Google Scholar, CrossRef) (SJR 2023 – 1.360)

О1

Резюме: Пахидермопериоститът представлява първична форма на хипертрофична остеоартропатия. Антисинтетазният синдром е автоимунна болест, която се характеризира с автоантитела срещу една от многото аминоксил-транспортни РНК синтетази и развитие на интерстициална белодробна болест, неерозивен артрит, миозит, феномен на Рейно, необясним фебрилитет и „ръце на механик“. Представяме пациентка на 36 г., която постъпва в ревматологична клиника с дифузни ставни болки и периодична поява на оток в коленните стави, дифузни миалгии, побеляване и посиняване на пръстите на ръцете и стъпалата с фебрилитет във вечерните часове от около 1 г. Впоследствие при болната се появи фоточувствителен еритем по лицето. Проведената ангиопулмография дава данни за белодробна хипертония от венозен тип и начална спленоportalна хипертония. При прегледа впечатление правят синдром на Рейно, пръсти тип „барабанна палка“ и нокти тип „часовниково стъкло“. Направените изследвания демонстрират нормални острофазови показатели и мускулно-свързани ензими, повишени ANA и многократно завишени anti-PL-7 и anti-Ro-52. От High Resolution Computed Tomography на бели дробове не се установяват патологични промени. Кожната биопсия показва отлагане на IgM по дермоепидермалната граница. Функционално изследване на дишането показва изолиран спад на TLCO, което би могло да се обясни с пулмоналната хипертония. Приехме, че при пациентката са налични пахидермопериостит и антисинтетазен синдром. Започна се лечение с кортикостероиди, плакенил и азатиоприн с добър ефект.

Ключови думи: пахидермопериостит, антисинтетазен синдром, anti-PL-7 антитяло.

Abstract: Pachydermoperiostitis is a primary form of hypertrophic osteoarthropathy. Antisynthetase syndrome is primary autoimmune disease, associated with autoantibodies against one or more aminoacyl transport RNA synthetases, and development of interstitial lung disease, non-erosive arthritis, myositis, Raynaud phenomenon, fever of unknown origin and “mechanic’s hands”. We present a 36-years-old female patient admitted to Rheumatology clinic for diffuse joint

pain and periodic edema of the knees, diffuse myalgia, whitening and blue discoloration of the fingers and toes with evening hyperpyrrhexia of approximately 1 year duration. Subsequently, the patient developed photosensitive erythema on the face. The angiopulmography demonstrated pulmonary hypertension of venous type and mild splenoportal hypertension. The physical examination revealed Raynaud's syndrome, "clubbing fingers" and "hourglass nails". The laboratory and immunological investigations showed normal acute phase reactants and muscle-related enzymes, elevated ANA, and high anti-PL-7 and anti-Ro-52 levels. The High-Resolution Computed Tomography of the lungs showed no pathological changes. The skin biopsy revealed IgM deposits at the dermoepidermal border. The functional examination of breathing showed isolated drop in TLCO, which could be explained by the pulmonary hypertension. The patient was diagnosed with pachydermoperiostitis and antisynthetase syndrome. Corticosteroids, plaquenil and azathioprine were initiated and showed good therapeutic effect.

Key words: pachydermoperiostitis, antisynthetase syndrome, anti-PL-7 antibody.

19.Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Маринчев Л. Ревматологичните маски на болестта на Whipple. Медицински преглед 2024; 60(2):22-26. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Болестта на Whipple е много рядко срещано заболяване причинено от бактерията Tropheryma Whipplei. Болестта ангажира предимно гастроинтестиналния тракт, но има и множество други прояви имитиращи ревматоиден артрит, серонегативна спондилартропатия, системни заболявания на съединителната тъкан и некротизиращи васкулити. Най-честите симптоми са загуба на тегло, коремна болка, диария и артралгии. Диагнозата трябва да влезе в диференциалнодиагностичния план на ревматолозите при рязкото влошаване на болните след започването на имunosупресивно лечение.

Ключови думи: болест на Whipple, инфекция, серонегативен артрит, спондилоартрит, дисцит

Abstract: Whipple's disease is a rare disease caused by the bacterium Tropheryma Whipplei. It affects mainly the gastrointestinal tract, but can also mimick rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, seronegative spondylarthropathy, systemic connective tissue diseases, and necrotizing vasculitis. The most common symptoms are weight loss, abdominal pain, diarrhea and arthralgias. Whipple's disease should be included in the differential-diagnostic plan of

rheumatologists in cases of abrupt worsening of patients after the initiation of immunosuppressive treatment.

Keywords: Whipple's disease, infection, seronegative arthritis, spondyloarthritis, discitis

20.Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Николова М, Кундурджиева И, Маринчев Л. Клиничен случай на пациентка със Саркоидоза и перфорация на предната носна преграда. Медицински преглед 2024; 60(4):63-66. ISSN: 1312-2193 (Web of Science, CABI: Global Health Database и EBSCO)

Резюме: Саркоидозата е хронично мултисистемно грануломатозно заболяване с неизвестна етиология. Макар и рядко, може да се прояви синоназалното засягане: назални полипи, епистаксис, рецидивиращи синусити, хипоосмия/аносмия, перфорация на носната преграда и седловидна деформация на носа. Представяме болна на 46-годишна възраст, хоспитализирана в ревматологична клиника като диагностичен проблем – субфебрилна температура във вечерните часове, дифузни ставни болки, кашлица с експекторация, епизодична поява на кръвениста секреция от носа и загуба на обоняние от около 2 г. Месец преди хоспитализацията е установена перфорация на носната преграда, която обхваща предната и средната трета. Няма данни за ANCA-асоцииран васкулит. Хистологичното изследване доказва саркоидоза, за която е провеждала лечение с кортикостероиди. Авторите представят съвременните стратегии за лечение при саркоидоза със засягане на носния септум.

Ключови думи: Саркоидоза; перфорация на носната преграда; anosmia

Abstract: Sarcoidosis is a chronic multisystemic granulomatous disease of unknown etiology. Rarely, it can affect the nose and the paranasal sinuses, leading to the development of nasal polyposis, epistaxis, recurrent sinusitis, hyposmia/anosmia, nasal septum perforation and saddle nose deformity. The authors present a 46-years-old female patient admitted in Rheumatology clinic for diagnostic evaluation of low-grade fever in the evening, diffuse joint pain, productive cough, bloody rhinorrhea, and anosmia that progressed over the past two years. A month before the admission the patient developed perforation of the anterior and middle third of the nasal septum. Immunological studies ruled out ANCA-associated vasculitis and the histopathological examination of the lesion revealed sarcoidosis. The patient was started on corticosteroids. The authors present the current knowledge on the treatment of sarcoidosis involving the nasal septum.

Key words: Sarcoidosis; nasal septum perforation; anosmia

21.Христова М, Кундурджиев Ат, Ганчева Р, Ананиев Ю, Prohaszka Z, Николова М. Придобита форма на атипичен хемолитично-уремичен синдром – съвременни перспективи в диагностиката и лечението – клиничен случай. Нефрология, диализа и трансплантация 2024; 30(1):50-57. ISSN: 1312-5257 (EMBASE/Excerpta Medica Database, Scopus) (SJR 2023 – 0.100) O4

Резюме: Атипичният хемолитично-уремичен синдром (аХУС) е рядко вродено или придобито заболяване. Представен е 66-годишен пациент с два епизода на остро бъбречно увреждане с екстремно покачване на азотните тела, с тежък анемичен синдром с висок LDH, тромбоцитопения, болки в епигастриума и неврологична симптоматика. При първия епизод не е провеждана натривка за шизоцити, не е изследвана активността на ADAMTS13, както и не е провеждан тест за шига токсин-продуциращи Ешерихия коли (STEC). Проведено е лечение с прясно замразена плазма, пулсове и конвенционални дози метилпреднизолон, хемодиализни процедури, впоследствие са приложени и пулсове с циклофосфамид, довели до 5-годишна ремисия. И при двата епизода на остра бъбречна увреда пациентът е с тежка хипокомplementемия. От имунологичните изследвания се установяват позитивни АНА (1:1280) и леко повишени анти-двДНК. Изказано е съмнение за аХУС, като за първи път е извършен цялостен имунологичен и генетичен анализ на болестта сред възрастни, при което се доказва придобита форма на заболяването с наличие на антифактор Н антитела (anti-CFH) и характерни делеции в гените на свързаните с фактор Н протеини – CFHR1 и CFHR3. Представеният случай дава поглед към съвременните възможности за диагностика и лечение на пациенти с аХУС и тяхната интерпретация в контекста на клиничната практика.

Ключови думи: ОБУ, комплемент, антифактор Н антитела, придобит аХУС

Abstract: Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare acquired or genetic disorder. A 66-year-old patient with two episodes of acute kidney injury with extreme elevation of nitrogen-containing compounds, with severe anemic syndrome with high LDH, thrombocytopenia, epigastric pain and neurological symptoms is presented. In the first episode, no smear was performed for schizocytes, ADAMTS13 activity was not examined, and no Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) test was performed. Treatment with fresh frozen plasma, pulses and conventional doses of methylprednisolone, hemodialysis procedures, and cyclophosphamide

pulses were subsequently administered, resulting in a 5-year remission. In both episodes of acute kidney injury, the patient had severe hypocomplementemia. The immunological tests revealed positive ANA (1:1280) and slightly positive anti-dsDNA. AHUS was suspected, and for the first time a detailed immunological and genetic analysis of the disease was performed in adults, which proved an acquired form of the disease with the presence of anti-factor H antibodies (anti-CFH) and typical deletions in the genes of the related with factor H proteins – CFHR1 and CFHR3. The presented short communication provides an insight into the current possibilities of diagnosis and treatment of patients with aHUS and their interpretation in the context of clinical practice.

Key words: AKI, complement, anti-CFH antibodies, acquired aHUS

Публикации на английски език

22.Kundurdjiev A, Bogov B, Gancheva R, Kundurdjiev T. Intrarenal blood flow in chronic kidney diseases. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2014; 67(5): 721-726. ISSN: 1310-1331 Scopus, Web of Science (IF 2014 - 0.284) (SJR 2014 - 0.205) O3

Abstract: The problem with sonographic changes in the dynamics of the resistive index in various diseases and degrees of renal impairment is widely studied. In the literature we have not met a study which examines the components of the resistive index, namely peak velocity and minimum diastolic velocity, with deterioration of renal function. The diastolic velocity is important for us because it depends on the condition of the large elastic vessels, which in renal failure are affected mainly in arteriosclerotic type. Therefore we aimed to investigate the resistive index and the changes that occur in the peak velocity and the minimum diastolic velocity in patients with deterioration of renal function. A total of 165 individuals are examined and are separated into five groups: Group 1 – 38 control individuals (20 women and 18 men) of mean age 54.4 years; Group 2 – 35 patients (15 women and 20 men) of mean age 52.5 years with kidney disease and normal renal function with CKD1 according to the classification of KDOQI; Group 3 – 60 patients (23 women and 37 men) of mean age 57.3 years in predialytic stage with CKD2-4 according to the classification of KDOQI; Group 4 – 20 patients (11 men and 9 women) of mean age 50.6 years on dialysis with CKD5 according to the same classification, Group 5 – 12 patients (7 men and 5 women) of mean age 42.2 years after transplantation. Renal resistive index increases significantly with worsening of renal function. The peak velocity falls moderately with decrease in glomerular

filtration rate while the reduction in diastolic velocity is significant. Changes in the resistive index reflect increased vascular resistance, and they are mainly due to the significant reduction of the minimum diastolic velocity. The minimum diastolic velocity indirectly reflects the status of the large elastic arteries which function at the time of diastole, thus serving as an elastic reservoir which helps the perfusion of organs.

Key words: chronic kidney disease, renal resistive index, peak and diastolic velocity

Резюме: Проблемът със сонографските промени в динамиката на резистивния индекс при различни заболявания и степени на бъбречно увреждане е широко проучен. В литературата не сме срещали проучване, което да изследва компонентите на резистивния индекс, а именно пикова скорост и минимална диастолна скорост, при влошаване на бъбречната функция. Диастолната скорост е важна за нас, защото зависи от състоянието на големите еластични съдове, които при бъбречна недостатъчност се засягат предимно по артериосклеротичен тип. Затова ние си поставихме за цел да изследваме резистивния индекс и промените, които настъпват в пиковата скорост и минималната диастолна скорост при болни с влошаване на бъбречната функция. Изследвани са общо 165 индивида, които са разделени в пет групи: Група 1 – 38 контроли (20 жени и 18 мъже) на средна възраст 54,4 години; Група 2 – 35 пациенти (15 жени и 20 мъже) на средна възраст 52,5 години с бъбречно заболяване и нормална бъбречна функция с ХБН1 по класификацията на KDOQI; Група 3 – 60 болни (23 жени и 37 мъже) на средна възраст 57,3 години в предиалитичен стадий с ХБН2-4 по класификацията на KDOQI; Група 4 – 20 пациенти (11 мъже и 9 жени) на средна възраст 50,6 години на диализа с ХБН5 по опоменатата класификация; Група 5 – 12 болни (7 мъже и 5 жени) на средна възраст 42,2 години след трансплантация. Бъбречният резистивен индекс се увеличава значително с влошаване на бъбречната функция. Пиковата скорост спада умерено с намаляване на скоростта на гломерулна филтрация, докато понижението в диастолната скорост е значително. Промените в резистивния индекс отразяват повишеното съдово съпротивление и се дължат главно на значителното намаляване на минималната диастолна скорост. Минималната диастолна скорост индиректно отразява състоянието на големите еластични артерии, които функционират по време на диастола, като служат за еластичен резервоар, който подпомага перфузията на органите.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, бъбречен резистивен индекс, пикова и диастолна скорост

23.Ivanova M, Manolova I, Gancheva R, Goycheva P, Kundurzhiev T, Stoilov R. Assessment of quality of life in relation to disease activity, physical function and radiographic spinal structural damage in patients with ankylosing spondylitis. Journal of the Balkan Tribological Association 2014; 20(2):234-241. ISSN: 1310-4772 Scopus, Web of Science (IF 2014 - 0.443) (SJR 2014 - 0.249) O3

Abstract: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive rheumatic disease affecting mainly the axial skeleton including the sacroiliac joints and the spine, and to a smaller extent the peripheral joints and the entheses. It is a potentially disabling condition with an unpredictable disease course. Nowadays, there is a great interest in the assessment of health-related quality of life (QoL) in chronic disabling diseases. Measurement of QoL has become an important part of the overall assessment of patients with AS, as it combines all three aspects of disease – activity, function, and damage. It provides information on the impact and the outcome of the condition, i.e. how patient lives are affected by impairment, disability, and other influences. The aim of this study was to evaluate the health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and its relationship with disease activity, physical function, spinal mobility and radiological spinal structural damage.

Key words: ankylosing spondylitis, quality of life, disease activity, functional disability, radiographic spinal structural damage

Резюме: Анкилозиращият спондилит (АС) е хронично прогресиращо ревматично заболяване, засягащо главно аксиалния скелет, включително сакроилиачните стави и гръбначния стълб, и в по-малка степен периферните стави и ентезите. Това е потенциално инвалидиращо състояние с непредсказуем ход. В днешно време има голям интерес към оценката на свързаното със здравето качество на живот (QoL) при хронични инвалидиращи заболявания. Измерването на QoL се превърна във важна част от цялостната оценка на пациентите с АС, тъй като съчетава и трите аспекта на болестта – активност, функция и увреждане. Той предоставя информация за въздействието и резултата от състоянието, т.е. как животът на пациентите е повлиян от увреждане, инвалидност и други фактори. Целта на това проучване беше да се оцени свързаното със здравето качество

на живот при индивиди с анкилозираш спондилит и връзката му с активността на болестта, физическата функция, подвижността на гръбначния стълб и рентгенографското гръбначно структурно увреждане.

Ключови думи: анкилозираш спондилит, качество на живот, активност на заболяването, функционално увреждане, рентгенографско гръбначно структурно увреждане

24.Gancheva R, Kunderdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Raskov R, Kolarov Z. Ultrasonographic measurement of carotid artery resistive index and diastolic function of the heart in gout patients. Rheumatology International 2015; 35(8):1369-1375 doi: 10.1007/s00296-015-3280-7. ISSN: 0172-8172 Scopus, Web of Science (IF 2015 - 1.702) (SJR 2015 - 0.732) O2

Abstract: The aim of the study was to establish the functional disorder in the blood circulation of gout patients with a method that shows early damage of the heart and vascular structures. A total of 117 patients were examined crosssectionally by a complex multimodal ultrasonography and were divided into four groups: 37 healthy controls, 24 asymptomatic hyperuricemia, 36 gout without tophi and 20 gouty tophi. With pulsed Doppler, common carotid artery resistive index (CCARI) and parameters of the transmitral blood flow were determined: the ratio between maximal early and late flow velocities (E/A ratio) and deceleration time (DT). With tissue Doppler imaging, mitral annular peak velocity (Em) was obtained. In the examined ultrasonographic parameters between healthy controls and the three patient groups, there was a statistically significant difference ($p < 0.001$). Comparing asymptomatic hyperuricemia and gout without tophi, no significant difference in CCARI ($p = 0.656$), E/A ratio ($p = 0.472$), DT ($p = 0.990$) and Em ($p = 0.488$) was found. Gouty tophi in comparison with gout without tophi and asymptomatic hyperuricemia had significantly lower Em (mean \pm SD 0.07 ± 0.02 vs 0.09 ± 0.03 vs 0.13 ± 0.17) and significantly higher CCARI (mean \pm SD 0.74 ± 0.05 vs 0.70 ± 0.05 vs 0.69 ± 0.05). Further multiple logistic regression revealed that tophi increased subject's likelihood of having category of $CCARI \geq 0.7$ with an OR = 10.91 (95 % CI 1.80–66.14, $p = 0.009$), while the category of $Em < 0.08$ m/s was influenced by renal insufficiency with an OR = 3.07 (95 % CI 1.17–8.02, $p = 0.022$). Gouty tophi are associated with progression of arteriosclerotic-type vessel changes. Worsening of diastolic dysfunction of the heart is independently associated with renal insufficiency. In terms of CV risk, tophi are an indicator of its increase.

Key words: Gout · Tophi · Common carotid artery resistive index · Diastolic dysfunction · Cardiovascular risk

Резюме: Целта на проучването е да се установи функционалното нарушение на кръвотока при болни от подагра с метод, показващ ранното увреждане на сърцето и съдовите структури. Общо 117 болни са изследвани крос-секционно чрез комплексна мултимодална ултрасонография разделени в четири групи: 37 здрави контроли, 24 асимптомна хиперурикемия, 36 подагра без тофи и 20 болни с подкожни тофи. С пулсов доплер е определен резистивният индекс на общите сънни артерии (CCARI) и показателите на трансмитралния кръвоток: съотношението между максималната ранна и късна скорости на кръвотока (E/A ratio) както и времето на децелерация (DT). С тъканен доплер е получена стойността на пиковата скорост на митралния клапен пръстен (Em). В изследваните ултрасонографски индекси между здравите контроли и трите групи пациенти има статистически значима разлика ($p < 0.001$). Сравнявайки асимптомната хиперурикемия и подагра без тофи, не е открита значима разлика в CCARI ($p = 0,656$), съотношението E/A ($p = 0,472$), DT ($p = 0,990$) и Em ($p = 0,488$). Подагриците с подкожни тофи в сравнение с подагра без тофи и асимптомната хиперурикемия имат значително по-ниска Em (mean \pm SD $0,07 \pm 0,02$ vs $0,09 \pm 0,03$ vs $0,13 \pm 0,17$) и значително по-висока CCARI (mean \pm SD $0,74 \pm 0,05$ vs $0,70 \pm 0,05$ vs $0,69 \pm 0,05$). Множествената логистична регресия разкри, че тофите увеличават риска болният да има стойност на CCARI $\geq 0,7$ с OR = 10,91 (95 % CI 1,80–66,14, $p = 0,009$), докато стойността Em $< 0,08$ m/s се повлиява от наличието на бъбречна недостатъчност с OR = 3,07 (95 % CI 1,17–8,02, $p = 0,022$). Подагрозните тофи се свързват с напредване на артериосклеротичните съдови промени. Напредването на диастолната дисфункция на сърцето е независимо свързана с бъбречната недостатъчност. По отношение на сърдечно-съдовия риск тофите са индикатор за неговото повишаване.

Ключови думи: подагра · тофи · резистивен индекс на общите сънни артерии · диастолна дисфункция · сърдечно-съдов риск

25.Ivanova M, Kundurzhiev T, Gancheva R, Stoilov R, Goycheva P, Manolova I. Mathematical models for the estimation of three functional indices in ankylosing spondylitis. Journal of the Balkan Tribological Association 2015; 21(2): 432-444. ISSN: 1310-4772 Scopus, Web of Science (IF 2015 – 0.737) (SJR 2015 - 0.225) O3

Abstract: The aim of this study was to evaluate the risk factors influencing the physical function in ankylosing spondylitis (AS) and to create mathematical models for calculation of the functional indices Bath AS Functional Index (BASFI), Dougados Functional Index (DFI) and Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S). One hundred and eighty-three patients were studied: 148 men and 35 women. The clinical assessment included collecting demographic data, examination of the physical function by 3 functional indexes (BASFI, DFI and HAQ-S), measurement of Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), Bath AS Metrology Index (BASMI), inflammatory biomarkers and scoring the modified Stoke AS Spine Score (mSASSS). Regression models were constructed to identify variables independently associated with functional parameters. By multiple linear regression analyses were formed mathematical models by which can be calculated the expected value of the BASFI and HAQ-S with corresponding change in disease activity (BASDAI) and axial status (BASMI), as well as when data for only those parameters are available. Regarding the functional index of Dougados (DFI), we created four multiple logistic regression models. They enable to calculate the likelihood for the certain AS patient to be referred to the subscore of $DFI \leq 17$ or $DFI 18+$, by knowing the values of the factors contained in the various formulas. With disclosed mathematical models can be calculated the estimated value of BASFI and HAQ-S and the category of DFI, when the values of the parameters in the equations are known, i.e. they can be used for predicting.

Key words: ankylosing spondylitis, BASFI, HAQ-S, DFI, BASDAI, BASMI, mSASSS, inflammatory biomarkers.

Резюме: Целта на това проучване е да се оценят рисковите фактори, влияещи върху физическата функция при анкилозиращ спондилит (AS) и да се създадат математически модели за изчисляване на функционалните индекси Bath AS Functional Index (BASFI), функционален индекс на Dougados (DFI) и въпросник за оценка на здравето при спондилоартропатиите (HAQ-S). Изследвани са сто осемдесет и трима болни: 148 мъже и 35 жени. Клиничната оценка включва събиране на демографски данни, изследване на физическата функция по 3 функционални индекса (BASFI, DFI и HAQ-S), измерване на Bath

AS Disease Activity Index (BASDAI), Bath AS Metrology Index (BASMI), възпалителни биомаркери и оценяване на модифицирания Stoke AS Spine Score (mSASSS). Регресионните модели са конструирани за идентифициране на променливи, независимо свързани с функционалните параметри. Чрез множество линейни регресионни анализи са формирани математически модели, посредством които може да се изчисли очакваната стойност на BASFI и HAQ-S със съответната промяна в активността на болестта (BASDAI) и аксиалния статус (BASMI), както и когато данните само за тези параметри са налични. По отношение на функционалния индекс на Dougados (DFI), създадохме четири модела на множествена логистична регресия. Те позволяват да се изчисли вероятността определен пациент с AS да бъде отнесен към подскора на $DFI \leq 17$ или $DFI 18+$, като се знаят стойностите на факторите, съдържащи се в различните формули. С разкритите математически модели може да се изчисли прогностичната стойност на BASFI и HAQ-S и категорията на DFI, когато стойностите на параметрите в уравненията са известни, т.е. те могат да се използват за прогнозиране.

Ключови думи: анкилозиращ спондилит, BASFI, HAQ-S, DFI, BASDAI, BASMI, mSASSS, възпалителни биомаркери.

26.Kundurdjiev A, Gancheva R, Kundurdjiev T. Target organ damage in chronic kidney disease and its relationship with Calcium-Phosphorus exchange. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2015; 68(5):669-676. ISSN: 1310–1331 Scopus, Web of Science (IF 2015 – 0.233) (SJR 2015 - 0.205) O3

Abstract: It is known that CKD is a risk factor with independent significance in cardiovascular (CV) pathology and death. Recently great attention has been paid to the type of damage of the heart and vessels in CKD. Our objectives are to determine main parameters of the calcium-phosphorus metabolism and the affection of target organs (heart and vessels) by ultrasonography: frequency of calcificates on heart structures, frequency of atherosclerotic plaques on common carotid arteries, IMT and CCARI in patients with different stages of CKD and transplanted patients. Serum levels of calcium and phosphorus were also determined. A total of 165 patients were divided into five groups: Group 1 – 38 healthy controls of whom 20 females and 18 males of a mean age 54.4 years; Group 2 – 35 patients with CKD and normal kidney function (CKD1) – 15 females and 20 males of a mean age 52.5 years; Group 3 – 60 patients in predialysis (CKD2-4) 23

females and 37 males of a mean age 57.3 years. Group 4 – 20 dialysis patients 9 females and 11 males of a mean age 50.6 years; Group 5 – 12 transplanted patients – 5 females and 7 males of a mean age 42.2 years. We observed a significant association of serum calcium ($p < 0.001$) and phosphorus ($p < 0.001$) with the stage of renal damage. The frequency of calcificates on heart structures (aorta, mitral valve annulus, mitral structures) showed significant difference ($p = 0.032$) which increased with the worsening of renal function. The frequency of atherosclerotic plaques on carotid arteries did not show significant difference ($p = 0.372$) with deterioration of renal function. Comparing controls with transplanted patients we did not estimate a significant difference in the mean serum level of calcium and phosphorus. With the progression of renal failure CCARI increased and after transplantation it lowered significantly. IMT in patients on haemodialysis was lower in comparison to those with CKD2-4, while an inverse relationship was observed with CCARI. In transplanted patients the incidence of calcifications on myocardial structures and on common carotid arteries was significantly lower compared to those with CKD2-4 and on haemodialysis, ($p < 0.0001$). Calcium-phosphorus metabolism worsened with the progression of chronic renal failure and improved after transplantation. The same happened with the frequency of calcificates on myocardial structures, as a strong relationship was found with the serum level of phosphorus. There was no significant difference in the frequency of atherosclerotic plaques on carotid arteries in the different groups of patients, but there was a difference in the value of CCARI. The proven by us abnormalities could be explained with arteriosclerotic type vessel changes taking place with the worsening of renal failure.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular disease, target organs

Резюме: Известно е, че хроничната бъбречна недостатъчност е рисков фактор със самостоятелно значение за сърдечно-съдовата болестност и смъртност. През последните години голямо внимание се обръща на типа засягане на сърцето и съдовете при ХБН. Нашите цели са да установим основните параметри на калциево-фосфорния метаболизъм и засягането на таргетните органи (сърце и съдове) чрез сонографски метод: честота на калцификатите по сърдечните структури, честота на плаките по каротидните артерии, IMT и CCARI при болни с различна степен на ХБН и трансплантирани. Изследвани са общо 165 пациенти, които са разделени на пет групи: Група 1 – 38 здрави контроли, от които 20 жени и 18 мъже на средна възраст 54,4 години; Група 2 – 35 пациенти с хронично бъбречно заболяване и нормална бъбречна функция (СКД1) – 15 жени и 20 мъже на средна възраст

52,5 години (СКD1); Група 3 – 60 болни в преддиализен стадий (СКD2-4) – 23 жени и 37 мъже на средна възраст 57,3 години; Група 4 – 20 диализно болни 9 жени и 11 мъже на средна възраст 50,6 години; Група 5 – 12 трансплантирани болни 5 жени и 7 мъже на средна възраст 42,2 години. Установихме сигнификантна връзка на серумния калций ($p < 0.001$) и фосфор ($p < 0.001$) със степента на бъбречна увреда. Честотата на калцификатите по сърдечните структури (аорта, митрален клапен пръстен, митрални структури) показва сигнификантна разлика ($p = 0.032$) и нараства с влошаване на бъбречната функция. Честотата на плаките на каротидните артерии не показва сигнификантна разлика ($p = 0.372$) с влошаване на бъбречната функция. При групата след трансплантация при средните стойности на серумния калций и серумния фосфор няма сигнификантна разлика с контролната група. ССАRI се покачва с напредването на бъбречната недостатъчност и е по-нисък след трансплантация. Стойностите на ИМТ при хемодиализно болните са по-ниски в сравнение с тези с СКD2-4, докато при ССАRI е обратно. При изследваните от нас пациенти установихме сигнификантно по-ниска честота на калцификатите в миокардните структури, на ИМТ и на ССАRI при трансплантираните пациенти в сравнение с тези с СКD2-4 и болните на хемодиализа ($p < 0.0001$). Калциево-фосфорният метаболизъм се влошава с напредването на бъбречната недостатъчност и се подобрява след трансплантация. Честотата на калцификатите по миокардните структури става сигнификантно по-голяма с напредването на бъбречната недостатъчност и намалява след трансплантация, като по-силна зависимост има с нивото на серумния фосфор. Няма разлика в честотата на плаките по каротидните артерии при различните групи пациенти, но има разлика в стойностите на ССАRI. Доказаните от нас промени могат да се обяснят с предимно артериосклеротичния тип съдово засягане при напредването на бъбречната недостатъчност.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдови заболявания, таргетни органи

27.Ivanova M, Manolova I, Ganeva M, Gancheva R, Stoilov R, Stanilova S. Elevated serum levels of Th17-related cytokines in patients with ankylosing spondylitis. Journal of the Balkan Tribological Association 2016; 22(3):2244-2257. ISSN: 1310-4772 Scopus, Web of Science (SJRN 2016 - 0.222) O3

Abstract: Dysregulation of cytokine production or action is thought to have a central role in the development of autoimmunity and autoimmune disease. The aim of this study was to analyze serum TNF- α , IL-18, IL-12p40, IL-17 and IL-23 in patients with ankylosing spondylitis (AS) and their relation to disease activity and treatment regimens. Cytokines in the serum of 77 AS patients and 48 age- and sex-matched healthy controls were measured by ELISA assay. Disease activity was assessed by the ASDAS-CRP, ESR and CRP. Serum levels of most of the studied pro-inflammatory cytokines were elevated in AS patients compared to healthy subjects; IL23, IL-17 and IL-18 were significantly higher ($p < 0.001$), whereas TNF- α was higher but not significantly elevated. The cytokine concentrations between subgroups upon TNF - specific blockade and non-anti-TNF therapy were comparable and not statistically different for all cytokines, but, notably, TNF- α was numerically higher in patients upon treatment with anti-TNF. No association was calculated between TNF- α , IL-17 и IL-23 with the ASDAS-CRP and both inflammatory biomarkers. Only a weak correlation between IL-18 and ASDAS-CRP and between IL-12p40 and CRP was found, because of which we consider that the investigated cytokines are poor indicators of activity in this disease and do not reflect it accurately.

Key words: TNF- α , IL-18, IL-12p40, IL-17, IL-23, ankylosing spondylitis, disease activity, therapy.

Резюме: Възприето е, че дисрегулацията в синтеза или действието на цитокини има водеща роля в развитието на автоимунитет и автоимунна болест. Целта на това проучване беше да се анализират серумните нива на TNF- α , IL-18, IL-12p40, IL-17 и IL-23 при пациенти с анкилозиращ спондилит (АС) и тяхната връзка с активността на заболяването и режимите на лечение. Цитокините в серума на 77 пациенти с АС и 48 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст, са измерени чрез ELISA метод. Активността на заболяването е оценена чрез ASDAS-CRP, ESR и CRP. Серумните нива на повечето от изследваните провъзпалителни цитокини са повишени при индивидите с АС в сравнение със здравите контроли; IL23, IL-17 и IL-18 са значително по-високи ($p < 0,001$), докато TNF- α е незначително по-висок. Концентрациите на цитокини между подгрупите на TNF -

специфична блокада и не-анти-TNF терапия са сравними и не са статистически различни за всички цитокини, но TNF- α е числено по-висок при пациентите преминали през лечение с анти-TNF. Не се установи връзка между TNF- α , IL-17 и IL-23 с ASDAS-CRP и двата възпалителни биомаркера. Налична е единствено слаба корелация между IL-18 и ASDAS-CRP и между IL-12p40 и CRP, поради което смятаме, че изследваните цитокини са лоши индикатори за болестна активност.

Ключови думи: TNF- α , IL-18, IL-12p40, IL-17, IL-23, анкилозиращ спондилит, болестна активност, лечение.

28.Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. Rheumatology International 2017; 37(1):121-130 doi: 10.1007/s00296-016-3556-6. ISSN: 0172-8172 Scopus, Web of Science (IF 2017 – 1.952) (SJR 2017 - 0.906) O2

Abstract: The aim of our work was to assess ultrasound features of cardiovascular (CV) risk in stages of gout. Cross-sectional complex multimodal ultrasound study of 169 age-matched patients, with similar distribution of arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and chronic renal failure, was divided into four groups: 41 with asymptomatic hyperuricemia, 52 gout without tophi, 42 gouty tophi and 34 controls with osteoarthritis. Parameters independently associated with CV risk were measured: renal resistive index (RRI), left ventricular mass index (LVMI), mitral annulus early diastolic velocity (e'), intima-media thickness (IMT) and common carotid artery resistive index (CCARI). Multivariate analyses were performed to evaluate the impact of gout stages and CV risk factors on ultrasound alterations. Gouty tophi increased the risk of having IMT >0.90 mm with an OR 11.51 (95 % CI 2.32–57.21, $p = 0.003$), gout without tophi raised the risk with an OR 6.25 (95 % CI 1.37–28.44, $p = 0.018$), while asymptomatic hyperuricemia had no effect on IMT. The category of CCARI >0.70 was influenced by tophi with an OR 11.18 (95 % CI 2.61–47.83, $p = 0.001$) and by arterial hypertension with an OR 3.22 (95 % CI 1.11–9.36, $p = 0.032$). Neither asymptomatic hyperuricemia nor gout without tophi modified the development of abnormally high CCARI. Gout stages had no impact on LVMI, e' and RRI. Tophi are related to worsened ultrasonographic parameters evaluating target organs in gout, relative to earlier stages of the disease. They create a strong risk of carotid arteries' changes even beyond arterial hypertension.

Key words: CV risk; gout stages; complex multimodal ultrasonography

Абстракт: Поставихме си за цел да оценим ултразвуковите характеристики на сърдечно-съдовия риск в отделните стадии на подаграта. Проучването е с крос-секционен дизайн и посредством комплексна мултимодална ултрасонография са изследвани 169 болни на сходна средна възраст и с еднакво разпределение на артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване и хронична бъбречна недостатъчност. Болните са разделени в четири групи: 41 с асимптомна хиперурикемия, 52 с подагра без клинични тофи, 42-ма подагрици с тофи и 34 контроли с остеоартроза. Измерени са стойностите на показатели, които са независимо свързани със сърдечно-съдов риск: бъбречен резистивен индекс (RRI), индекс на лявокамерната мускулна маса (LVMi), ранна диастолна скорост на митралния клапен пръстен (e'), дебелина на интима-медия комплекса (IMT) и резистивен индекс на общите сънни артерии (CCARI). Чрез множествени регресионни анализи е оценено влиянието на отделните стадии на подаграта и на сърдечно-съдовите рискови фактори върху ултразвуковите показатели. Наличието на тофи повишава риска от IMT $>0,90$ mm с OR 11,51 (95 % CI 2,32–57,21, $p = 0,003$), подаграта без тофи го повишава с OR 6,25 (95 % CI 1,37–28,44, $p = 0,018$), докато асимптомната хиперурикемия няма ефект върху IMT. Тофите повлияват върху развитието на CCARI $>0,70$ с OR 11,18 (95 % CI 2,61–47,83, $p = 0,001$), а артериалната хипертония с OR 3,22 (95 % CI 1,11–9,36, $p = 0,032$). Нито асимптомната хиперурикемия, нито подаграта без тофи оказват влияние върху развитието на висок резистивен индекс на общите сънни артерии. Отделните стадии на болестта не повлияват LVMi, e' и RRI. Тофите в сравнение с по-ранните стадии на болестта са свързани с влошени стойности на ултразвуковите параметри отразяващи таргетните органни промени при подагра. Те водят до повишен риск от патологични промени в каротидните артерии степенно по-висок от артериалната хипертония.

Ключови думи: сърдечно-съдов риск; стадии на подаграта; комплексна мултимодална ултрасонография

29.Ivanova M, Manolova I, Miteva L, Gancheva R, Stoilov R, Stanilova S. Genetic variations in the IL-12B gene in association with IL-23 and IL12p40 serum levels in ankylosing spondylitis. Rheumatology International 2019; 27(4):18-26 doi: 10.1007/s00296-018-4204-0. ISSN: 0172-8172 Scopus, Web of Science (IF 2019 – 1.984) (SJR 2019 - 0.686) O2

Abstract: In the present study, we evaluated the implication of IL12Bpro (rs17860508) and IL12B 3' UTR A/C single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs3212227) for the ankylosing spondylitis (AS) development and the impact of IL12B genetic variations on IL-23 and IL-12p40 production and musculoskeletal disease characteristics. 80 patients with AS and 242 healthy controls were studied. Genotyping for the rs3212227 was performed by restriction fragment length polymorphisms–polymerase chain reaction (PCR) and for the rs17860508 by allele-specific PCR. Cytokines were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Clinical status was evaluated by calculation of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) using the C-reactive protein (CRP) level, the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). An association was found for the rs17860508 polymorphism with AS under the allelic, the dominant, and the co-dominant models. Rs3212227 was not attributable to AS susceptibility by itself, but the carriage of C allele in the genotype amplifies the genetic risk for AS in the carriers of the high-risk IL12Bpro 2-allele, especially in homozygosity. Circulating IL-23 and IL-12p40 were raised among AS patients, as some of the genotypes of both IL12B polymorphisms positively regulate their expression. Carriage of the IL12Bpro genotype 2.2 has been linked to a worsened functional disability, while 3' UTR CC genotype - with severe disease activity. IL12B polymorphisms can impact AS susceptibility and modulate IL-23 and IL-12p40 production levels, and have a contribution to the disease phenotype.

Key words: Ankylosing spondylitis · Genetic predisposition to disease · Cytokines

Резюме: В настоящото проучване оценихме значението на IL12Bpro (rs17860508) и IL12B 3' UTR A/C единични нуклеотидни полиморфизми (SNP) (rs3212227) за развитието на анкилозиращ спондилит (AS) и въздействието на генетичните вариации на IL12B върху синтеза на IL-23 и IL-12p40 и характеристиките на мускулно-скелетните заболявания. Изследвани са 80 болни с AS и 242 здрави контроли. Генотипизирането за rs3212227 е извършено чрез полиморфизъм на дължината на рестрикционния фрагмент – полимеразна верижна реакция (PCR), а за rs17860508 чрез алел-специфична PCR. Цитокините са

измерени чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Клиничният статус е оценен чрез изчисляване на Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), като е използвано нивото на С-реактивен протеин (CRP), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) и Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). Намерена е асоциация на полиморфизма rs17860508 с AS под алелния, доминиращия и кодоминантния модели. Rs3212227 не се дължи на чувствителността към AS сам по себе си, но носителството на алел С в генотипа усилва генетичния риск за AS при носителите на високорисковия IL12Bpro 2-алел, особено при хомозиготност. Циркулиращите нива на IL-23 и IL-12p40 са повишени при пациентите с AS, тъй като някои от генотипите на двата полиморфизма на IL12B регулират положително тяхната експресия. Носителството на IL12Bpro генотип 2.2 е свързано с влошено функционално състояние, докато 3' UTR CC генотип - с тежка активност на болестта. Полиморфизмите на IL12B могат да повлияят на чувствителността към AS и да модулират нивата на производство на IL-23 и IL-12p40 и имат принос към фенотипа на болестта.

Ключови думи: Анкилозиращ спондилит · Генетична предразположеност към болестта · Цитокини

30.Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov ZI. Renal, Heart and Vascular Changes in Fifty-Three Gout Patients: a Follow-up Study. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2021; 74(4): 602-611 doi:10.7546/CRABS.2021.04.16. ISSN: 1310-1331 the publication was accepted at 2018; Scopus, Web of Science (IF 2021 - 0.326) (SJR 2021 - 0.194) O3

Abstract: The study aimed to determine renal, heart and vascular changes developing in gout patients over time and to find out whether they are more pronounced in the presence of tophi. Fifty-three gout subjects, 31 gouty arthritis without tophi and 22 gouty tophi, underwent multimodal ultrasound examination at the study entry and 18 months thereafter. Renal resistive index (RRI), aorta (Ao), left atrium (LA) size, thickness of the interventricular septum (IVS) and of posterior wall (PW) of the left ventricle, end-diastolic volume index (EDVi), end-systolic volume index (ESVi), stroke volume index (SVi), fractional shortening (FS), ejection fraction (EF), intima-media thickness (IMT) and common carotid artery resistive index (CCARI) were measured. There were no apparent changes from baseline in serum uric acid levels, eGFR, RRI, EDVi, ESVi, SVi,

FS and CCARI. Results over time, reflecting both assessment time points revealed that Ao ($p = 0,008$), LA ($p = 0,001$), IVS ($p = 0,007$), IMT ($p = 0,009$) increased and EF decreased ($p = 0,026$). In both groups Ao, LA, IVS and IMT changed similarly over time, but the worsening of EF was more pronounced in gouty tophi ($p = 0,031$). In the follow-up of gouty arthritis without tophi and gouty tophi patients, comparable alterations in the heart and carotid arteries morphology develop, however, the pumping function of the heart seems to be more affected in the later stage of the disease.

Key words: multimodal ultrasound, gout, follow-up study

Резюме: Проучването има за цел да определи бъбречните, сърдечните и съдовите промени, развиващи се във времето при пациенти с подагра и да установи дали те са по-изразени при наличието на тофи. Петдесет и трима болни с подагра, от които 31 с подагрозен артрит без тофи и 22-ма с клинични тофи, са преминали през комплексна мултимодална ултрасонография при включване в проучването и 18 месеца след това. На всички участници са измерени стойностите на следните показатели: бъбречен резистивен индекс (RRI), размер на аортата (Ao), размер на лявото предсърдие (LA), дебелина на междукамерната преграда (IVS) и на задната стена (PW) на лява камера, индекс на крайния диастолен обем (EDVi) и крайния систолен обем (ESVi), индекс на ударния обем (SVi), фракция на скъсяване (FS), фракция на изтласкване (EF), дебелина на интима-медия комплекса (IMT) и резистивен индекс на общите сънни артерии (CCARI). Не се установиха промени спрямо изходните стойности в серумното ниво на пикочната киселина, eGFR, RRI, EDVi, ESVi, SVi, FS и CCARI. Резултатите във времето, отразяващи и двете времеви точки на оценка, показват, че Ao ($p = 0,008$), LA ($p = 0,001$), IVS ($p = 0,007$), IMT ($p = 0,009$) се увеличават, а EF намалява ($p = 0,026$). И в двете групи Ao, LA, IVS и IMT се променят по сходен начин с времето, но влошаването на EF е по-изразено при наличието на тофи ($p = 0,031$). При проследяване на пациентите без тофи и болните с тофи се развиват сравними промени в морфологията на сърцето и каротидните артерии, но помпената функция на сърцето е по-засегната в късния стадий на болестта.

Ключови думи: мултимодална ултрасонография, подагра, проследяващо изследване

31.Gancheva R, Koundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Obesity, Echocardiographic changes and Framingham Risk Score in the Spectrum of Gout: A Cross-Sectional Study. Archives of Rheumatology 2019; 34(2):176-185 doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7062. ISSN: 2148-5046 Scopus, Web of Science (IF 2019 – 0.731) (SJR 2019 - 0.238) O4

Abstract: This study aims to establish cardiovascular risk in obese and non-obese patients in stages of gout by using Framingham risk score (FRS) and transthoracic echocardiography. This single-center cross-sectional study encompassed 201 patients (160 males, 41 females; mean age 56.9±13 years; range 20 to 89 years) including 52 asymptomatic hyperuricemia, 86 gouty arthritis without tophi, and 63 gouty tophi patients. Body Mass Index (BMI) and FRS were calculated. Left atrium (LA), interventricular septum, posterior wall (PW) of the left ventricle, fractional shortening (FS), mitral annular systolic velocity (S'), mitral annular early diastolic velocity (E') and transmitral to mitral annular early diastolic velocity ratio (E/E') were measured. Data were analyzed by Kolmogorov-Smirnov test, Shapiro-Wilk test, t-test, Mann-Whitney U test, analysis of variance test and multiple linear regression models. There was no significant difference in FRS, FS, S', E' and E/E' between obese and non-obese patients with asymptomatic hyperuricemia, gouty arthritis without tophi or gouty tophi. Obese patients in the three disease gradations had larger LA (p=0.007, p=0.004, p=0.039) and thicker PW (p=0.002, p=0.037, p=0.007). Increased BMI independently predicted the thickening of the PW in asymptomatic hyperuricemia (R²=0.319), gouty arthritis without tophi (R²=0.093) and gouty tophi (R²=0.068). Despite the lack of difference in FRS and functional systolic and diastolic parameters between obese and non-obese patients in the spectrum of gout, morphological heart changes were more pronounced in obese patients. In gouty tophi, it is possible that higher urate load together with chronic inflammation contribute for the alterations, as obesity worsens them.

Key words: Cardiovascular risk; gout stages; obesity.

Резюме: Проучването има за цел да установи сърдечно-съдовия риск, чрез използване на Framingham risk score (FRS) и трансторакална ехокардиография, при болни със затлъстяване и без затлъстяване в отделните стадии на подагра. Това е едноцентрово крос-секционно проучване включващо 201 болни (160 мъже, 41 жени; средна възраст 56,9±13 години; диапазон от 20 до 89 години), включително 52-ма пациенти с асимптомна хиперурикемия, 86 с подагрозен артрит без тофи и 63-ма с подкожни тофи. Изчислени са индекс на телесната

маса (ИТМ) и FRS. Определени са следните ехографски показатели: ляво предсърдие (LA), интервентрикуларен септум, задна стена (PW) на лява камера, фракция на скъсяване (FS), систолна скорост на митралния клапен анулус (S'), ранна диастолна скорост на митралния клапен анулус (E') и съотношението трансмитрална към ранна диастолна скорост на митралния клапен анулус (E/E'). Данните са анализирани чрез тест на Колмогоров-Смирнов, тест на Шапиро-Уилк, t-тест, U-тест на Ман-Уитни, анализ на дисперсията и модели на множествена линейна регресия. Няма значима разлика в FRS, FS, S', E' и E/E' между пациенти със затлъстяване и без затлъстяване с асимптоматична хиперурикемия, подагра без тофи или подагрици с тофи. Пациентите със затлъстяване в трите стадия на болестта са с по-голямо ляво предсърдие (p=0,007, p=0,004, p=0,039) и по-дебела задна стена на лява камера (p=0,002, p=0,037, p=0,007). По-високата стойност на ИТМ прогнозира удебеляването на PW при асимптомна хиперурикемия (R²=0,319), подагрозен артрит без тофи (R²=0,093) и подагра с тофи (R²=0,068). Въпреки липсата на разлика в FRS и функционалните систолни и диастолични параметри между пациенти със затлъстяване и без затлъстяване в спектъра на подаграта, сърдечните морфологични промени са по-изразени при болните със затлъстяване. При болните с подкожни тофи е възможно по-високият уратен товар заедно с хроничното възпаление да са допринесли за настъпилите промени, като затлъстяването още повече ги влошава.

Ключови думи: Сърдечно-съдов риск; стадии на подаграта; затлъстяване.

32.Gancheva R, Koundurdjiev A, Koundurdjiev T, Kolarov ZI. Cardiovascular risk in type 2 diabetic patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Acta Medica Bulgarica 2019; 46(2):13-20 doi: 10.2478/amb-2019-0012. ISSN: 0324-1750 Scopus, Web of Science (SJIR 2019 - 0.122) O4

Abstract: To study the differences in cardiovascular risk between type 2 diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic hyperuricemia and gout using the Framingham Risk Score (FRS) and complex multimodal ultrasonography. A total of 201 patients participated, divided into two groups: 1/ patients with asymptomatic hyperuricemia (n = 52), and 2/ patients with gout (n = 149). FRS was determined as well as ultrasound parameters, independent predictors of cardiovascular risk: left atrial size (LA), intima-media thickness (IMT) and common carotid artery resistive index (CCARI). The patients in the two groups were age-matched and conventional cardiovascular risk

factors were equally distributed. In the asymptomatic hyperuricemia group, 12 patients (23.1%) had diabetes. In this group, there was no difference in FRS between diabetic and non-diabetic individuals. However, diabetic patients had larger LA, thicker intima-media and higher CCARI. In the gout group 18 subjects (12%) had diabetes, but the FRS, LA, IMT and CCARI values were similar among diabetic and non-diabetic patients. Furthermore, when gout subjects were subdivided according to the presence of tophi, we found that the subgroup having gouty tophi and diabetes had larger LA ($p = 0.014$) compared to those with gouty tophi without diabetes. In diabetic patients with asymptomatic hyperuricemia and gouty tophi, a more complex approach for estimation of cardiovascular risk is needed. Our work suggests that diabetes and tophi might potentiate their action on the cardiovascular system.

Key words: cardiovascular risk; type 2 diabetes; asymptomatic hyperuricemia; tophi

Резюме: Поставихме си за цел да установим разликите в сърдечно-съдовия риск между болни със захарен диабет тип 2 и без диабет с асимптомна хиперурикемия и подагра. За да постигнем целта си използвахме Framingham Risk Score (FRS) и комплексна мултимодална ултрасонография. В проучването са включени общо 201 болни, разделени в две групи: 1/ пациенти с асимптомна хиперурикемия ($n = 52$) и 2/ пациенти с подагра ($n = 149$). Определени са FRS, както и ултрасонографски показатели, които са независими предиктори за сърдечно-съдовия риск: размер на лявото предсърдие (LA), дебелина на интима-медия комплекса (IMT) и резистивен индекс на общите сънни артерии (CCARI). Пациентите от двете изследвани групи са на сходна възраст и с еднакво разпределение на конвенционалните сърдечно-съдови рискови фактори. В групата с асимптомна хиперурикемия 12 болни (23.1%) са със захарен диабет тип 2. В тази група няма разлика в стойностите на FRS между диабетици и недиабетици. Въпреки това пациентите с диабет имат по-голямо ляво предсърдие, по-дебела интима-медия и по-висок CCARI. В групата с подагра 18 болни (12%) са със захарен диабет, но стойностите на FRS, LA, IMT и CCARI са сравними между диабетиците и недиабетиците. Когато подразделехме пациентите с подагра в зависимост от наличието на тофи, открихме, че подгрупата с тофи и диабет има по-голямо ляво предсърдие ($p = 0,014$) в сравнение с болните с тофи и без диабет. При пациентите с асимптомна хиперурикемия и при болните с подагра и подкожни тофи, които имат захарен диабет тип 2 е необходим по-комплексен подход за оценка на сърдечно-

съдовия риск. Нашата работа предполага, че диабетът и тофите могат да потенцират действието си върху сърдечно-съдовата система.

Ключови думи: сърдечно-съдов риск; захарен диабет тип 2; асимптомна хиперурикемия; тофи

33.Gancheva R, Kundurdjiev A, Nikolova G, Ivanova M, Kundurdjiev T, Kolarov Z, Gadjeva V. Serum oxidative stress markers are not associated with renal and common carotid arteries arteriosclerotic vascular changes in patients with gout. Acta Medica Bulgarica 2019; 46(3):37-43 doi: 10.2478/amb-2019-0028 ISSN: 0324-1750 Scopus, Web of Science (SJR 2019 - 0.122) O4

Abstract: To establish the association between serum levels of reactive oxygen species (ROS) products, nitric oxide (NO) radicals and ascorbate radicals with renal resistive index (RRI), common carotid artery resistive index (CCARI) and intima-media thickness (IMT) in gout patients, and to find out whether the connection is more pronounced when tophi are present. A cross-sectional study including 71 consecutive gout patients, divided into two groups according to the presence of subcutaneous tophi. Serum concentrations of ROS products, NO radicals and ascorbate radicals were determined by ex vivo electron paramagnetic resonance (EPR) study. RRI was measured in both kidneys at the level of interlobar arteries with 3.5 MHz transducer. By applying ultrasound of the common carotid arteries, conducted with 10 MHz linear transducer CCARI and IMT were measured. Gouty arthritis without tophi and gouty tophi subjects were age-matched. Serum uric acid and distribution of conventional cardiovascular risk factors was equal in the groups. However, in tophi patients CRP and the number of individuals who had suffered a cardiovascular event were higher. In the two stages of the disease serum levels of ROS products, NO radicals, ascorbate radicals, as well as RRI and CCARI were comparable but intima-media was thicker in gouty tophi. Serum concentrations of ROS products, NO radicals and ascorbate radicals did not correlate with RRI, CCARI and IMT. Among untreated and treated with Allopurinol or Febuxostat patients the means of ROS products, NO radicals, ascorbate radicals, RRI, CCARI and IMT were similar. In the earlier and advanced stage of the disease we found no difference in oxidative stress level but the degree of inflammation was higher in tophi subjects. No connection was established between serum ROS products, NO radicals and ascorbate radicals with renal and carotid arteries arteriosclerotic vascular changes. We suggest that in gout individuals intrinsic inflammation has a leading role in the process of atherogenesis.

Key words: gout, serum oxidative stress markers, arteriosclerotic vascular alterations

Резюме: Поставихме си за цел да установим връзката между серумните концентрации на продуктите на реактивните кислородни радикали (ROS), радикалите на азотния оксид (NO) и аскорбатните радикали с бъбречния резистивен индекс (RRI), резистивния индекс на общите сънни артерии (CCARI) и дебелината на интима-медия комплекса (IMT) при болни с подагра и да видим дали тя е по-силна при наличието на тофи. Проучването е с крос-секционен дизайн и включва 71 последователни болни с подагра, разделени на две групи в зависимост от наличието на подкожни тофи. Серумните концентрации на продуктите на ROS, радикалите на азотния оксид и аскорбатните радикали са определени чрез *ex vivo* изследване с електронен парамагнитен резонанс (EPR). RRI е измерен и в двата бъбрека на нивото на интерлобарните артерии с 3.5 MHz трансдюсер. Чрез ултразвук на общите сънни артерии, проведен с 10 MHz линеен трансдюсер са определени стойностите на CCARI и IMT. Болните в двете групи не се различават по възраст. В серумните нива на пикочната киселина както и в разпределението на конвенционалните сърдечно-съдови рискови фактори не се откри разлика между подагриците без тофи и пациентите с подкожни тофи. Средните концентрации на CRP и делът на преживялите сърдечно-съдов инцидент са по-високи в групата с тофи. И в двата стадия на болестта серумните нива на продуктите на ROS, радикалите на NO, аскорбатните радикали, RRI и CCARI са сравними, но дебелината на интима-медия комплекса е по-голяма при наличието на тофи. Серумните концентрации на продуктите на ROS, радикалите на азотния оксид и аскорбатните радикали не корелират със стойностите на RRI, CCARI и IMT. Между лекуваните и нелуваните с алопуринол и фебуксостат пациенти средните концентрации на продуктите на ROS, радикалите на NO, аскорбатните радикали, както и стойностите на RRI, CCARI и IMT са сравними. Няма разлика в нивото на оксидативния стрес между по-ранния и късния стадий на болестта, но степента на възпаление е по-висока при наличието на тофи. Не установихме връзка между серумните концентрации на продуктите на ROS, радикалите на азотния оксид и аскорбатните радикали с артериосклеротичните съдови промени в бъбреците и каротидните артерии. Предполагаме, че при болните с подагра хроничното възпаление е с водеща роля в процеса на атерогенеза.

Ключови думи: подагра, серумни маркери на оксидативния стрес, артериосклеротични съдови промени

34.David Bursill, William J Taylor, Robert Terkeltaub, Abhishek Abhishek, Alexander K So, Ana Beatriz Vargas-Santos, Angelo Lino Gaffo, Ann Rosenthal, Anne-Kathrin Tausche, Anthony Reginato, Bernhard Manger, Carlo Sciré, Carlos Pineda, Caroline van Durme, Ching-Tsai Lin, Congcong Yin, Daniel Arthur Albert, Edyta Biernat-Kaluza, Edward Roddy, Eliseo Pascual, Fabio Becce, Fernando Perez-Ruiz, Francisca Sivera, Frédéric Lioté, Georg Schett, George Nuki, Georgios Filippou, Geraldine McCarthy, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, Hang-Korng Ea, Helena De Almeida Tupinambá, Hisashi Yamanaka, Hyon K Choi, James Mackay, James R ODell, Janitzia Vázquez Mellado, Jasvinder A Singh, John D Fitzgerald, Lennart T H Jacobsson, Leo Joosten, Leslie R Harrold, Lisa Stamp, Mariano Andrés, Marwin Gutierrez, Masanari Kuwabara, Mats Dehlin, Matthijs Janssen, Michael Doherty, Michael S Hershfield, Michael Pillinger, N Lawrence Edwards, Naomi Schlesinger, Nitin Kumar, Ole Slot, Sebastien Ottaviani, Pascal Richette, Paul A MacMullan, Peter T Chapman, Peter E Lipsky, Philip Robinson, Puja P Khanna, **Rada N Gancheva**, Rebecca Grainger, Richard J Johnson, Ritch Te Kampe, Robert T Keenan, Sara K Tedeschi Seoyoung Kim, Sung Jae Choi, Theodore R Fields, Thomas Bardin, Till Uhlig, Tim Jansen, Tony Merriman, Tristan Pascart, Tuhina Neogi, Viola Klück, Worawit Louthrenoo, Nicola Dalbeth. Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78(11):1592-1600 doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933. ISSN: 0003-4967 **Scopus, Web of Science (IF 2019 – 16.102) (SJR 2019 - 6.142) O1**

Abstract: There is a lack of standardisation in the terminology used to describe gout. The aim of this project was to develop a consensus statement describing the recommended nomenclature for disease states of gout. A content analysis of gout-related articles from rheumatology and general internal medicine journals published over a 5-year period identified potential disease states and the labels commonly assigned to them. Based on these findings, experts in gout were invited to participate in a Delphi exercise and face-to-face consensus meeting to reach agreement on disease state labels and definitions. The content analysis identified 13 unique disease states and a total of 63 unique labels. The Delphi exercise (n=76 respondents) and face-to-face meeting (n=35 attendees) established consensus agreement for eight disease state labels and definitions. The agreed labels were as follows: 'asymptomatic hyperuricaemia', 'asymptomatic monosodium urate

crystal deposition', 'asymptomatic hyperuricaemia with monosodium urate crystal deposition', 'gout', 'tophaceous gout', 'erosive gout', 'first gout flare' and 'recurrent gout flares'. There was consensus agreement that the label 'gout' should be restricted to current or prior clinically evident disease caused by monosodium urate crystal deposition (gout flare, chronic gouty arthritis or subcutaneous tophus). Consensus agreement has been established for the labels and definitions of eight gout disease states, including 'gout' itself. The Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network recommends the use of these labels when describing disease states of gout in research and clinical practice.

Резюме: До този момент няма стандартизация на терминологията, която се използва при описването на подаграта. Този проект имаше за цел да изработи консенсус относно препоръчителната номенклатура за състоянията на болестта. Анализирани са съдържанието на статии свързани с подаграта публикувани за период от 5 години в списания по ревматология и вътрешна медицина. Извадена е терминологията, която описва отделните етапи на болестта. Въз основа на тези резултати, експертите по подагра са поканени да участват в Delphi упражнение и среща лице в лице с оглед приемането на консенсус за наименованията на отделните болестни състояния. Посредством анализ на литературата са установени 13 болестни състояния и общо 63 наименования. Упражнението Делфи (n=76 отговорили) и срещата лице в лице (n=35 присъстващи) са довели до приемането на осем наименования и дефиниции на болестни състояния. Приетите имена са както следва: „асимптомна хиперурикемия“, „асимптомно отлагане на кристали от мононатриевурат“, „асимптомна хиперурикемия с отлагане на кристали от мононатриевурат“, „подагра“, „подагра с тофи“, „подагра с ерозии“, „първи подагрозен пристъп“ и „повтарящи се пристъпи на подагра“. Има консенсусно съгласие, че използването на термина „подагра“ е само за настоящо или предишно клинично състояние, причинено от кристали мононатриев урат (подагрозен пристъп, хроничен подагрозен артрит или подкожна тофа). Постигнато е съгласие за наименованията и дефинирането на осем болестни състояния при подагра, включително и за самата „подагра“. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network препоръчва използването на опоменатата номенклатура при описването на болестните състояния при подагра в научните изследвания и клиничната практика.

35.Gancheva R, Kundurzhiev T, Kolarov Z, Koundurdjiev A. Ultrasound proven monosodium urate crystal deposits in the joints are associated with smaller kidney size, decreased intrarenal blood flow and arteriosclerotic type vascular changes. Acta Medica Bulgarica 2020; 47(3):5-12 doi: 10.2478/amb-2020-0026. ISSN: 0324-1750 Scopus, Web of Science (SJIR 2020 - 0.120) O4

Abstract: To establish the association between ultrasound (US) burden with articular MSU crystals and renal morphology, blood supply, function and arteriosclerotic carotid arteries alterations in gout patients, individuals with asymptomatic hyperuricemia and no sign of inflammatory arthritis and psoriatic arthritis subjects with asymptomatic hyperuricemia. 121 consecutive patients were included: 85 patients with gout, 27 subjects with asymptomatic hyperuricemia and 9 psoriatic arthritis patients. Subjects underwent US of both kidneys, common carotid arteries and bilateral US of the joints of the hands, elbows, knees, ankles and feet. For intrarenal blood flow we judged by measuring the renal resistive index (RRI). By US of the carotid arteries were determined intima-media thickness (IMT), common carotid artery resistive index (CCARI) and the presence of atherosclerotic plaques was registered. Individuals with articular US MSU deposits compared to those without had higher RRI ($p=0.035$) and smaller kidney size ($p=0.014$) but renal parenchymal thickness ($p=0.893$), echogenicity ($p=0.291$), IMT ($p=0.165$), CCARI ($p=0.097$), the frequency of nephrolithiasis ($p=0.438$) and atherosclerotic plaques ($p=0.830$) were similar. Subjects with US evidence of MSU crystals in two or more joint regions had the highest RRI ($p=0.002$) and CCARI ($p=0.019$). Compared to gout patients the risk of MSU crystal accumulation in the joints of asymptomatic hyperuricemia group was lower by 82.7%, OR=0.173 (95% CI; 0.060 - 0.498, $p=0.001$), while in psoriatic arthritis patients the risk was lower by 82%, OR=0.180 (95% CI; 0.038-0.861, $p=0.032$). This study points out that subjects with larger extent of articular MSU burden have greater vascular stiffness. The accumulation of MSU crystals in the joints may be associated with the accumulation of crystals mainly in the renal interstitium.

Key words: US MSU crystal deposits; kidney size; intrarenal blood flow; carotid arteries stiffness

Резюме: Поставихме си за цел да установим връзката между доказаните с ултразвуково изследване (УЗ) депозити от мононатриевурат (МНУ) в ставите и бъбречната морфология, кръвоток, функция и артериосклеротичните промени в общите сънни артерии при болни с подагра, пациенти с асимптомна хиперурикемия и без данни за възпалителен артрит и болни с псориатичен артрит и придружаваща асимптомна хиперурикемия. Включени са 121 болни: 85 с подагра, 27 с асимптомна хиперурикемия и 9 с псориатичен артрит. Всички те

са преминали през ехографско изследване на бъбреците, общите сънни артерии и двустранен УЗ на ставите на ръцете, лакътните стави, колена, глезени и стъпала. По стойностите на бъбречния резистивен индекс (RRI) се ориентирахме за интратеналния кръвоток. Чрез УЗ на каротидните артерии се измери дебелината на интима-медия комплекса (IMT), резистивният им индекс (CCARI) и се отчете наличието на атеросклеротични плаки. Болните с МНУ депозити в ставите в сравнение с тези без са с по-висок RRI ($p=0,035$) и по-малък размер на двата бъбрека ($p=0,014$), но дебелина на бъбречния паренхим ($p=0,893$), неговата ехогенност ($p=0,291$), както и IMT ($p=0,165$), CCARI ($p=0,097$), разпределението на нефролитиазата ($p=0,438$) и атеросклеротичните плаки ($p=0,830$) са сходни. Болните с МНУ депозити в две и повече ставни зони са със сигнификантно най-висок RRI ($p=0,002$) и CCARI ($p=0,019$). Рискът от отлагането на кристали в ставите на болните с асимптомна хиперурикемия в сравнение с болните от подагра е по-нисък с 82,7%, OR=0,173 (95% CI; 0,060 - 0,498, $p=0,001$), докато при пациентите с псориатичен артрит този риск е по-нисък с 82%, OR=0,180 (95% CI; 0,038-0,861, $p=0,032$). Установихме, че болните с по-голям вътреставен товар от МНУ кристали са с по-голяма съдова ригидност. Смятаме, че натрупването на кристали в ставите се свързва и с натрупването им в бъбречния интерстициум.

Ключови думи: ехографски МНУ депозити; бъбречен размер; интратенален кръвоток; ригидност на каротидните артерии

36.Gancheva R, Hristova M, Kundurzhiev T, Yankova P, Nikolova M, Koundurdjiev A. Differences and intersections in renal biopsy findings in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2024; 77(3):432-441 <https://doi.org/10.7546/CRABS.2024.03.14>. ISSN: 1310–1331 the publication was accepted at 2021; Scopus, Web of Science (IF 2023 – 0.3) (SJR 2023 - 0.160) O3

Abstract: To establish the association between asymptomatic hyperuricemia and gout with morphological and immunofluorescent changes in the renal biopsy. A total of 64 patients, 46 with asymptomatic hyperuricemia and 18 with gout were included in this retrospective study. Renal biopsy findings, clinical and laboratory data were analyzed by using medical documentation. We did not find a significant difference in the distribution of chronic renal failure between the two groups. In the gout group, the proportion of patients with nephrolithiasis was higher ($p < 0.001$),

and the presence of erythrocyturia was more common ($p = 0.047$). The percentage of damaged glomeruli ($p = 0.249$) and the distribution of mesangial proliferation ($p = 0.536$) was similar in the groups. The proportion of patients with interstitial fibrosis $> 50\%$ was significantly higher in the gout group ($p = 0.032$), but no difference was observed in the distribution of tubular atrophy $> 50\%$ ($p = 0.183$). In subjects not receiving urate-lowering therapy, serum uric acid levels were comparable in the different stages of tubular atrophy and interstitial fibrosis. We found that in both asymptomatic hyperuricemia and gout, there is a deposition of immune deposits subepithelially, subendothelially, in the mesangium and in the vessel walls. In gout, the kidneys are affected to a much greater extent. We consider that not only the increased serum uric acid is important, but also monosodium urate crystals deposited in the renal interstitium causing a chronic inflammatory process followed by fibrosis. We suggest that the activation of the innate immune system by soluble uric acid and crystals with the subsequent development of a proinflammatory state in the body has led to the activation of complement and deposition of immune deposits in the kidneys.

Key words: gout, hyperuricemia, renal morphological changes, kidney immune deposits

Резюме: Поставихме си за цел да установим връзката между асимптомната хиперурикемия и подаграта с морфологичните и имунофлуоресцентните промени в бъбречния биопат. Проучването е ретроспективно като са анализирани данните на общо 64 болни, 46 с асимптомна хиперурикемия и 18 с подагра. С помощта на медицинската документация са обработени клиничните, лабораторните данни и находките от бъбречната биопсия. Няма разлика в разпределението на хроничната бъбречна недостатъчност между групите. В групата с подагра нефролитиазата ($p < 0,001$) и еритроцитурията ($p = 0,047$) са по-чести. Но разлика между асимптомната хиперурикемия и подаграта не се установява в процента на увредените гломерули ($p = 0,249$) и честотата на мезангиалната пролиферация ($p = 0,536$). Делът на пациентите с интерстициална фиброза $> 50\%$ е сигнификантно по-висок в групата с подагра ($p = 0,032$) без да има разлика в разпределението на тубулната атрофия $> 50\%$ ($p = 0,183$). При непровеждащите урат-понижаваща терапия нивото на хиперурикемия не се различава в отделните стадии на тубулна атрофия и интерстициална фиброза. При асимптомната хиперурикемия, така и при подаграта, има отлагане на имунни депозити субепителиално, субендотелиално, в мезангиума и в съдовите стени. При подагра бъбреците са засегнати в много по-голяма степен. Смятаме, че за това са отговорни не само серумната пикочна киселина, но и отложените в бъбречния интерстициум

мононатриевоуратни кристали, които предизвикват хроничен възпалителен процес последван от фиброза. Също така предполагаме, че активирането на първичната имунна система от разтворимата пикочна киселина заедно със сформираните кристали индуцира провъзпалително състояние в организма, което активира системата на комплемента с последващо отлагане на имунни депозити в бъбреците.

Ключови думи: подагра, хиперурикемия, бъбречни морфологични промени, имунни депозити в бъбреците

37.Gancheva R, Kundurzhiev T, Sheitanov I, Petranova Tz, Kolarov ZI, Yankova P, Nikolova M, Koundurdjiev At. The prevalence of asymptomatic hyperuricemia in patients with or without psoriatic arthritis is associated with a similar cardiovascular risk. Acta Medica Bulgarica 2022; 49(3):12-17 doi: 10.2478/amb-2022-0024. ISSN: 0324-1750 Scopus, Web of Science (SJRN 2022 - 0.119) O4

Abstract: To investigate the association between cardiovascular burden and monosodium urate (MSU) deposits in the joints of patients with asymptomatic hyperuricemia and no evidence of arthritis and subjects with psoriatic arthritis and hyperuricemia. A single-center, cross-sectional study including 52 individuals: 39 with asymptomatic hyperuricemia and 13 with psoriatic arthritis and hyperuricemia. All patients underwent ultrasound of the joints by which the presence or absence of MSU crystal deposits was assessed. Subjects underwent transthoracic echocardiography by which left ventricular mass index (LVMI) was estimated. Intima-media thickness (IMT) of the common carotid arteries was measured and the presence of atherosclerotic plaques was registered. We found no difference in the distribution of cardiovascular risk factors between the two groups. Further, no difference in their distribution was found between those who were not treated and those who were treated with urate-lowering medications. The frequency of articular MSU deposits was similar between non-allopurinol-treated and allopurinol-treated individuals ($p = 0.554$). There was no difference in the frequency of articular deposits between benzbromarone recipients and non-recipients ($p = 0.396$). We observed no connection between articular MSU deposits and LVMI ($p = 0.625$), IMT ($p = 0.117$) and atherosclerotic plaques ($p = 0.102$). Among untreated and treated with urate-lowering drugs there was no difference in LVMI ($p = 0.063$), IMT ($p = 0.975$) and plaque distribution ($p = 1.000$). We can assume that in patients with asymptomatic hyperuricemia and no evidence of arthritis and in subjects with psoriatic

arthritis and asymptomatic hyperuricemia, only the prescription of urate-lowering medications for reduction of urate load and cardiovascular risk is not sufficient.

Key words: psoriatic arthritis, asymptomatic hyperuricemia, intra-articular MSU deposits, cardiovascular burden

Резюме: Поставихме си за цел да установим връзката между сърдечно-съдовия товар и депозитите от мононатриев урат (МНУ) в ставите на пациенти с асимптомна хиперурикемия и без данни за възпалителен артрит и при болни с псориатичен артрит и съпътстваща хиперурикемия. Едноцентрично крос-секционно проучване, в което са включени 52-ма болни: 39 с асимптомна хиперурикемия и 13 с псориатичен артрит и хиперурикемия. Проведена е ставна ехография, чрез която е регистрирано наличието или липсата на МНУ депозити. Индексът на лявокамерната мускулна маса (LVMI) е определен чрез трансторакална ехокардиография. Допълнително ехографски е измерена дебелината на интима-медия (ИМТ) комплекса на общите каротидни артерии и е отбелязано наличието на атеросклеротични плаки. Няма разлика в разпределението на сърдечно-съдовите рискови фактори между групите, както и не се открива такава между провеждащите и непровеждащите урат-понижаваща терапия. Разпределението на МНУ депозити е сходно при лекуваните и нелекуваните с алопуринол ($p = 0,554$) както и при приемащите и неприемащите бензбромарон ($p = 0,396$). Не установихме връзка между МНУ депозити и LVMI ($p = 0,625$), ИМТ ($p = 0,117$) и атеросклеротичните плаки ($p = 0,102$). При сравнението на лекуваните и нелекуваните с урат-понижаваща терапия няма разлика в средните стойности на LVMI ($p = 0,063$), ИМТ ($p = 0,975$) и в честотата на атеросклеротичните плаки ($p = 1,000$). Смятаме, че при пациентите с асимптомна хиперурикемия и болните с псориатичен артрит и придружаваща хиперурикемия само предписването на урат-понижаваща терапия е напълно недостатъчно за намаляване на вътреставния уратен товар и понижаване на сърдечно-съдовия риск.

Ключови думи: псориатичен артрит, асимптомна хиперурикемия, вътреставни МНУ депозити, сърдечно-съдов товар

38.Nikolova M, Kotseva V, Monov D, Genov D, Voikova P, Ananiev J, Tanova R, Kundurdjiev A, Gancheva R, Vlahov Y. Rhabdomyolysis after the intake of illicit drugs as a cause of acute renal failure. Open Journal of Nephrology 2022; 12:482-488 doi: 10.4236/ojneph.2022.124047. ISSN: 2164-2842 (Web of Science: 2-GJIF-0.48)

Abstract: Rhabdomyolysis (RM) is striate muscle-cell damage with the release of intracellular substances to the circulation—myoglobin, muscular enzymes, potassium, etc., with or without the development of acute renal injury. RM due to the intake of illicit and controlled substances, including cocaine, amphetamine and its derivatives, cannabis, and alcohol abuse is a common cause of acute renal failure in adolescents and adults. Aim: to alert clinicians to the need of early diagnosis and treatment of RM due to the intake of controlled substances and energy drinks. We describe a 20-year-old male patient with acute renal failure due to rhabdomyolysis after the intake of controlled substances, energy drinks, physical efforts and dehydration. The renal biopsy revealed acute tubular injury. After rehydration, alkalization, temporary dialysis treatment, intravenous corticosteroids and symptomatic treatment the patient restored renal function. RM can be a severe life-threatening complication of the intake of controlled substances combined with strenuous physical activity, energy drinks and dehydration. The described case represents a typical scenario of RM developing secondary to controlled substance abuse in combination with alcohol and strenuous physical activity. The prompt diagnosis and the timely initiation of supportive (rehydration and alkalization) and corticosteroid therapy and the early dialysis lead to fast resolution of renal failure. The clinicians should keep in mind illicit drugs, alcohol and energy drinks and physical efforts as possible triggers of RM and acute kidney injury, especially in young people.

Key words: Rhabdomyolysis, Acute Renal Failure, MDMA, Cannabis, Energy Drinks,

Резюме: Рабдомиолизата е увреждане на набраздените мускулни клетки с последващо освобождаване на втреклетъчни вещества в кръвообращението - миоглобин, мускулни ензими, калий и др, със или без развитие на остра бъбречна увреда. Честа причина за рабдомиолиза при юноши и възрастни е приема на незаконни и контролирани вещества, включително кокаин, амфетамин и неговите производни, канабис и злоупотреба с алкохол. Целта ни е да алармираме клиницистите за необходимостта от ранна диагностика и лечение на рабдомиолизата предизвикана от прием на контролирани вещества и енергийни напитки. Представяме 20-годишен пациент с остра бъбречна недостатъчност, дължаща се на

рабдомиолиза след прием на контролирани вещества, енергийни напитки, физическо натоварване и дехидратация. Бъбречната биопсия показва остро тубулно увреждане. След рехидратация, алкализация, временно диализно лечение, интравенозни кортикостероиди и симптоматична терапия болният възстановява бъбречната функция. Приемът на контролирани вещества в съчетане с тежка физическа активност, енергийни напитки и дехидратация може да предизвика тежка животозастрашаваща рабдомиолиза. Описаният клиничен случай е типичен сценарий на настъпила рабдомиолиза от злоупотребата с контролирани вещества в комбинация с алкохол и тежка физическа активност. Бързата диагностика и навременното започване на поддържаща (рехидратация и алкализиране) и кортикостероидна терапия и ранна диализа водят до бързо преминаване на бъбречната недостатъчност. Клиницистите трябва да имат предвид забранените наркотици, алкохола, енергийните напитки и физическите натоварвания като възможни тригери за рабдомиолиза и остро бъбречно увреждане, особено при млади хора.

Ключови думи: рабдомиолиза, остра бъбречна недостатъчност, MDMA, канабис, енергийни напитки,

39.Gancheva R, Koundurdjiev A, Kundurzhiev T, Kolarov Z, Peteva P, Koundurdjieva I, Monov S, Marinchev L. The presence of monosodium urate deposits in the joints of patients with asymptomatic hyperuricemia is associated with a higher cardiovascular risk, but not with more advanced kidney damage. Acta Medica Bulgarica 2024; [in press] ISSN: 0324-1750 Scopus, Web of Science (SJR 2023 - 0.122) O4

Abstract: To evaluate the association between asymptomatic hyperuricemia, renal damage and cardiovascular events and to investigate whether the presence of monosodium urate (MSU) deposits in the joints is related to more advanced renal changes and increased cardiovascular risk. This was a study on 73 consecutive patients divided into 34 patients with osteoarthritis, 25 subjects with asymptomatic hyperuricemia and no ultrasound (US) evidence of MSU crystals in the joints and 14 individuals with asymptomatic hyperuricemia and MSU deposits in the joints. Patients underwent bilateral US examination of the joints of the hands, elbows, knees, ankles, feet and the kidneys. Routine abdominal ultrasound with evaluation of kidney and parenchymal size and echogenicity and renal vascular indices was performed. The presence of cardiovascular complications in the past was evaluated from the patients' history. The study protocol was a

continuation of another project from 2013 (14-D-2013, approved by the ethics committee of the Medical University – Sofia). Informed consent was obtained from all patients prior to the inclusion in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The highest proportion of patients with cardiovascular events was detected in the group of asymptomatic hyperuricemia with MSU deposits in the joints. The patients with osteoarthritis had the lowest prevalence of eGFR < 90 ml/min. The renal parenchymal echogenicity and the prevalence of nephrolithiasis were compatible for all groups. Patients with hyperuricemia and MSU deposits in the joints had higher BMI (p=0.018) and smaller kidney size (p=0.015) compared to those with osteoarthritis. The comparison of hyperuricemia without MSU deposits in the joints to osteoarthritis group demonstrated a significant difference only in the age (p=0.001). Finally, the comparison of the two groups with hyperuricemia showed that subjects with MSU deposits in the joints had higher BMI (p=0.041) with no difference in the age, kidney size, RRI, eGFR and thickness of renal parenchyma. Hyperuricemia, independent of the presence of articular crystals, is associated with compatible kidney damage. Cardiovascular risk is higher when MSU crystals are detected in the joints using US.

Key words: articular MSU deposits; asymptomatic hyperuricemia; kidney damage.

Резюме: Поставихме си за цел да определим връзката между асимптомната хиперурикемия, бъбречното увреждане и сърдечно-съдовите усложнения, както и да установим дали мононатриевоуратните (МНУ) депозити в ставите се асоциират с по-напреднали бъбречни промени и повишен сърдечно-съдов риск. Включени са 73 последователни болни, разделени на 34 пациенти с остеоартроза, 25 с асимптомна хиперурикемия и без ултразвукови (УЗ) данни за МНУ кристали в ставите и 14 с асимптомна хиперурикемия и МНУ депозити в ставите. На всички тях е проведено двустранно УЗ изследване на ставите на ръцете, лакти, колена, глезени и стъпала както и УЗ на бъбреците. Извършен е рутинен абдоминален ултразвук с оценка на бъбречния размер, ехогенност, паренхим и бъбречно-съдови индекси. Използвахме анамнезата за да получим информация относно сърдечно-съдовите усложнения в миналото. Протоколът на изследването е продължение на друг проект от 2013 г. (14-Д-2013 г, одобрен от комисията по етика на МУ – София). Получихме информирано съгласие от всички болни преди да ги включим в проучването, което е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки. В групата с асимптомна хиперурикемия и МНУ депозити в ставите делът на болните със преживян сърдечно-съдов

инцидент е най-висок. В групата на остеоартрозата делът на пациентите с eGFR < 90 ml/min е най-нисък. Във всички групи ехогенността на бъбречния паренхим и разпределението на нефролитиазата са сходни. Пациентите с хиперурикемия и вътреставни МНУ депозити са с по-голям BMI (p=0,018) и по-малък бъбречен размер (p=0,015) в сравнение с болните с остеоартроза. Единствено във възрастта установихме разлика между болните с хиперурикемия без вътреставни кристални депозити и пациентите с остеоартроза (p=0,001). И накрая, при сравнението на двете групи с хиперурикемия открихме, че тези с МНУ депозити в ставите са с по-голям BMI (p=0,041) без да има разлика във възрастта, размера на бъбреците, RRI, eGFR и дебелината на бъбречния паренхим. Заключениеята ни са, че хиперурикемията, независимо от наличието на вътреставни МНУ депозити се асоциира със сходна бъбречна увреда. Сърдечно-съдовият риск е по-висок при МНУ кристали в ставите.

Ключови думи: вътреставни МНУ депозити; асимптомна хиперурикемия; увреждане на бъбреците.

40.Gancheva R, Pozharashka J, Koundurdjiev At, Nikolova M, Yankova P, Marinchev L. A clinical case of Pityriasis lichenoides chronica presenting with palpable purpura after streptococcal infection. Folia Medica 2024; [in press] ISSN: 0204-8043 Scopus, Web of Science (SJIR 2023 - 0.217) O4

Abstract: We present a clinical case of a 60-year-old woman with Pityriasis lichenoides chronica that started ten days after streptococcal pharyngitis. Initially, a rash morphologically compatible with palpable purpura appears on the lower extremities. Later, erythematous-squamous papules and plaques develop at the site of the palpable purpura as well as on the upper limbs and trunk. There is no evidence of kidney involvement from the pathological process. No Systemic connective tissue disease and ANCA-associated vasculitis were proven. The patient is not a carrier of chronic hepatitis. There is a lack of clinic and laboratory constellation for malignant hemopathy. The skin alterations were controlled with a medium/low dose of Corticosteroid for a month and antimalarial for three months without recurrence.

Keywords: streptococcal pharyngitis; palpable purpura; pityriasis lichenoides chronica

Резюме: Представяме клиничен случай на 60 годишна жена с Pityriasis lichenoides chronica започнал десет дни след стрептококов фарингит. Първоначално се явява обрив по долните крайници съвместим по морфология с палпируема пурпура. По-късно на мястото на

палпируемата пурпура както и по горните крайници и трункуса се развиват еритемо-сквамозни папули и плаки. Няма данни за ангажиране на бъбреците от патологичния процес. Няма Системно заболяване на съединителната тъкан и ANCA-асоцииран васкулит. Пациентката не е носител на хроничен хепатит. Липсва клиника и лабораторна констелация за малигна хемопатия. Кожните промени бяха овладяни със средна/ниска доза Кортикостероид за месец и прием на антималярик за три месеца без изявата на рецидив.

Ключови думи: стрептококов фарингит; палпируема пурпура; pityriasis lichenoides chronica

В. Публикации в списания, реферирани в други БД (Google Scholar, Research Gate и др.)

1. Nikolova M, Gancheva R, Kolarov ZI, Davidov K, Todorov J, Chupetlovska K, Todorova B, Kundurdjiev At. Retroperitoneal fibrosis as an extraskeletal manifestation of Ankylosing Spondylitis. Clinical Research in Immunology 2022; 4(2):1-4 doi: 10.33309/2639-8583.040201. ISSN: 2639-8583 (BASE: Crossref: Google Scholar: Semantic Scholar)

Abstract: Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a rare disease, in which inflammatory infiltrates and fibrotic tissue develop in the retroperitoneal space and involve the large vessels (aorta and vena cava) and ureters, rarely – the pancreas, duodenum and other intraperitoneal structures, causing obstruction and pain. In the majority of cases the disease is idiopathic, and in some cases other underlying disease can be detected, including malignancies, hemorrhages, surgery, radiation therapy, inflammation or foreign bodies in the inflammatory space, systemic connective tissue diseases, or the intake of certain drugs, etc. Ankylosing spondylitis is a rare inflammatory disease of the joints, involving mainly the axial skeleton (the spine and the sacroiliac joints), the entheses, and less frequently – extrakeletal structures – the eyes, the lungs, the skin, the kidneys, the gut and other organ. A few cases of RPF developing in pre-existing AS have been described in the literature. We present a 44 years-old female patient with AS developing RPF.

Key words: retroperitoneal fibrosis, ankylosing spondylitis, diagnosis, treatment.

Резюме: Ретроперитонеалната фиброза е рядка болест, при която се развиват възпалителни инфилтрати и фиброзна тъкан в ретроперитонеалното пространство. Те ангажират големите съдове (аортата и вена кава), както и уретерите, панкреаса, дуоденума и други

интраперитонеални структури, причинявайки обструкция и болка. В повечето случаи заболяването е идиопатично. Понякога може да се установи друга подлежаща причина – злокачествен процес, кръвоизлив, предшестваща оперативна намеса, лъчетерапия, възпаление, чужди тела във възпалителното огнище, системно заболяване на съединителната тъкан, прием на определени лекарства и др. Анкилозиращият спондилит е нетолкова често срещана болест, която засяга предимно аксиалния скелет (гърбначен стълб и сакроилиачни стави), ентезите и по-рядко очи, бели дробове, кожа, бъбреци, черва и други органи. В литературата са описани няколко случая на развитие на ретроперитонеална фиброза при вече съществуващ Анкилозиращ спондилит. Представяме болна на 44 годишна възраст с Анкилозиращ спондилит и ретроперитонеална фиброза.

Ключови думи: ретроперитонеална фиброза, анкилозиращ спондилит, диагноза, лечение.

2.Karameshev A, Minkin K, Nachev S, Shotekov P, Gancheva R, Nikolova M. Giant Cell Arteritis – A Rare Cause of Oculomotor Nerve Palsy. Archives of Immunology and Allergy 2024; 5(1):01-04 <https://doi.org/10.22259/2639-1848.0501001>. ISSN: 2639-1848 (BASE; Crossref; Google Scholar; Semantic Scholar, WCOSJ, Scilit, EZB)

Abstract: Giant cell arteriitis (GCA) is a systemic granulomatous vasculitis that affects predominantly the large arterial vessels (the aorta and its major branches) but the inflammatory process can involve arteries of any size. It usually develops in females above 50 years of age and affects the temporal arteries. The disease has unpredictable clinical course, causing six major groups of symptoms: vascular (including headache and peripheral ischemia), visual (including loss of vision and ischemic optic neuropathy), rheumatic (myalgia and muscle stiffness), neurological (transient ischemia, stroke, mononeuropathy/multiple mononeuritis), extracranial (peripheral ischemia, Raynaud phenomenon, arterial aneurisms), and constitutional (fever, weight loss, night sweats, etc.). Rarely, GCA may lead to III cranial nerve palsy. We describe a 76-years-old male patient who developed oculomotor nerve palsy as a first manifestation of GCA.

Key words: giant cell arteriitis, III cranial nerve palsy, diagnosis, treatment.

Резюме: Гигантоклетъчният артериит (ГКА) е системен грануломатозен васкулит, който засяга предимно големите артериални съдове (аортата и нейните главни разклонения), но възпалителният процес може да обхване артерии от всякакъв размер. Обикновено се развива

при жени над 50-годишна възраст и ангажира темпоралните артерии. Болестта има непредвидим клиничен ход, причинявайки шест основни групи симптоми: съдови (включващи главоболие и периферна исхемия), зрителни (включващи загуба на зрение и исхемична оптиконевропатия), ревматологични (миалгия и мускулна скованост), неврологични (преходна исхемия, инсулт, мононевропатия/множествен мононеврит), екстракраниални (периферна исхемия, синдром на Рейно, артериални аневризми) и конституционални (треска, загуба на телло, нощно изпотяване и др.). Рядко ГКА може да доведе до парализа на трети черепномозъчен нерв. Ние представяме 76-годишен пациент от мъжки пол, който развива парализа на окуломоторния нерв като първа проява на ГКА.

Ключови думи: гигантоклетъчен артериит, парализа на трети черепномозъчен нерв, диагноза, лечение.

С. Публикации в НЕ реферирани списания с научно рецензиране

Публикации на български език

1. Кундурджиев Ат, Богов Б, Ганчева Р, Христова Кр, Кундурджиев Т. Възможности за прогнозиране наличието на хронична бъбречна недостатъчност по ехографски критерии на сърцето и каротидните артерии. *Topmedica* 2014; 5(1):38-44. ISSN: 1314-0434

Резюме: Сърцето и бъбреците споделят обща отговорност за хемодинамичната стабилност и крайната органна перфузия, връзките между тях се осъществяват от фини регулаторни механизми, гарантиращи умереност на компенсаторните реакции. Широките параметри, в които си взаимодействат двата органа при здрави, силно се стесняват при болни с кардиоренален синдром и това ги прави особено чувствителни към някои въздействия – обемно натоварване, натоварване с натрий, екстракорпорална циркулация, използване на контрастни материи, медикаменти повлияващи съдовия обем и тонус и др. Около 11 до 13% от възрастното население имат бъбречния заболявания и една част от тях прогресират до бъбречна недостатъчност. Диализата и трансплантацията са видимият изход от бъбречната недостатъчност, но около 58% от болните с хронична бъбречна недостатъчност не достигат до тях, защото умират от сърдечно-съдови усложнения. От друга страна около 2% от възрастното население страда от сърдечна недостатъчност, като една четвърт от тях

влошават гломерулната филтрация. В скорошен метаанализ на публикуваната литература Smit et al. съобщават, че 63% от пациентите със сърдечна недостатъчност имат някаква степен на бъбречно увреждане. Когато сърдечната и бъбречната дисфункция се преплетат при един и същи пациент, предизвикателствата пред лекуващите екипи нарастват значително. Бързото ориентиране за състоянието на подлежащата бъбречна функция при болни със сърдечна дисфункция е важно за клиничната практика. В клиничната медицина няма достатъчно проучвания върху единния от хемодинамична гледна точка комплекс – сърце, съдове и бъбреци с неинвазивни, евтини, безвредни, надеждни и лесновъзпроизводими образни методи, какъвто е сонографският.

Abstract: The heart and kidneys share a common responsibility for hemodynamic stability and end-organ perfusion, the connections between them being made by subtle regulatory mechanisms ensuring moderation of compensatory responses. The wide parameters in which the two organs interact in healthy people are greatly narrowed in patients with cardiorenal syndrome, and this makes them particularly sensitive to certain effects - volume load, sodium load, extracorporeal circulation, use of contrast materials, medications affecting vascular volume and tone etc. About 11 to 13% of the adult population has kidney disease, and a proportion of them progress to kidney failure. Dialysis and transplantation are the obvious way out of kidney failure, but about 58% of individuals with chronic kidney failure do not reach them because they die of cardiovascular complications. On the other hand, about 2% of the adult population suffers from heart failure, with a quarter of them having impaired glomerular filtration. In a recent meta-analysis of the published literature, Smit et al. reported that 63% of subjects with heart failure had some degree of renal impairment. When cardiac and renal dysfunction are intertwined in one and the same patient, the challenges facing treatment teams increase significantly. Rapid orientation of the underlying renal function status in patients with cardiac dysfunction is important for clinical practice. In clinical medicine, there are not enough studies on the hemodynamically unified complex - heart, vessels and kidneys with non-invasive, inexpensive, harmless, reliable and easily reproducible imaging methods, such as sonography.

2.Кундурджиев Ат, Ганчева Р. Връзка между бъбречните увреди и пикочната киселина. Медикарт 2015; 2:59-61. ISSN: 1312-9384 – Няма абстракт

3.Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Коларов Зл. Връзка между хиперурикемията, сърдечно-съдовите и метаболитните нарушения. Topmedica 2015; 6(4):6-8. ISSN: 1314-0434

Резюме: Голям брой епидемиологични проучвания асоциират хиперурикемията със сърдечно-съдови и метаболитни нарушения. Въпреки това, резултатите от проспективните проучвания са противоречиви, което би могло да се обясни с факта, че хиперурикемията обикновено е в контекста на метаболитния синдром. Тя е доказан сърдечно-съдов рисков фактор при болни със захарен диабет, сърдечна недостатъчност, преживяли сърдечно-съдов и мозъчносъдов инцидент. Това трябва да накара лекуващите лекари да проследят серумното ниво на пикочната киселина при тези пациенти и да го поддържат в референтни стойности. Резултатите от рандомизирани клинични проучвания показват, че приемът на урат-понижаващи медикаменти намалява сърдечно-съдовия риск.

Abstract: A large number of epidemiological studies associate hyperuricemia with cardiovascular and metabolic disorders. However, the results of prospective analyses are conflicting, which could be explained by the fact that hyperuricemia is usually in the context of the metabolic syndrome. It is a proven cardiovascular risk factor in subjects with diabetes mellitus, heart failure and in individuals who have experienced a cardiovascular and cerebrovascular event. This should prompt treating physicians to monitor the serum uric acid level in these patients and maintain it within reference range. Results of randomized clinical trials demonstrate that treatment urate-lowering drugs lowers cardiovascular risk.

4.Иванова М, Ганчева Р, Кундурджиев Ат, Стоилов Р, Коларов Зл. Подагра: клинична картина, диагностициране и лечение. Topmedica 2015; 6(4):18-21. ISSN: 1314-0434

Резюме: Подаграта е системно заболяване, при което в различни тъкани се отлагат кристали натриев моноурат и у лица с хиперурикемия се развива възпаление, обусловено от фактори на околната среда и/или генетични фактори. Честотата на заболяването е 1-3% сред възрастното население. Съотношението мъже към жени е 7:1. Пикът на заболеваемостта е между 40-50 г. при мъжете и над 60 г. при жените. Трайната хиперурикемия (повишена серумна пикочна киселина) е задължителен рисков фактор за развитието на подагра. Преди, за хиперурикемия се считаше ниво на пикочната киселина над 420 $\mu\text{mol/l}$, основавайки се на точката на хиперсатурация на серума с урати, при която започват да се образуват кристали натриев моноурат. Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR) препоръчва

за хиперурикемия да се счита ниво на пикочната киселина над 360 $\mu\text{mol/l}$, което се основава на резултати от изследвания, демонстриращи 4-кратно повишаване на риска от развитие на подагра у мъже и 17-кратно у жени при превишаване на указаното ниво на серумната пикочна киселина. Причини за хиперурикемия: затлъстяване, артериална хипертония, прием на лекарствени препарати, генетични дефекти, водещи до хиперпродукция на урати, други съпътстващи болести, прием на алкохол.

Abstract: Gout is a systemic disease in which monosodium urate crystals are deposited in various tissues, and in individuals with hyperuricemia, inflammation develops due to environmental and/or genetic factors. The incidence of the disease is 1-3% among the adult population. The male to female ratio is 7:1. The peak incidence is between 40-50 years in men and over 60 in women. Persistent hyperuricemia (increased serum uric acid) is an obligatory risk factor for the development of gout. Previously, hyperuricemia was considered a uric acid level above 420 $\mu\text{mol/l}$, based on the point of supersaturation of serum urate at which monosodium urate crystals start to form. The European League Against Rheumatism (EULAR) recommends that hyperuricemia be considered a uric acid level above 360 $\mu\text{mol/l}$, which is based on research results demonstrating a 4-fold increase in the risk of developing gout in men and a 17-fold increase in women when the specified level of serum uric acid is exceeded. Causes of hyperuricemia: obesity, arterial hypertension, intake of medicinal preparations, genetic defects leading to hyperproduction of urate, other concomitant diseases, intake of alcohol.

5.Ганчева Р, Коларов Зл, Кундурджиев Ат. Пикочна киселина, ендотелна дисфункция и съдова ригидност. MEDINFO 2016; 16(5):52-55. ISSN: 1314-0345

Резюме: Редица епидемиологични проучвания доказват връзката между хиперурикемията, подаграта и повишения сърдечно-съдов риск. Проведени са голям брой изследвания, чиято цел е била да се установи дали пикочната киселина е „свидетел“ на нарушената функция в посочените органи или има самостоятелно значение в патогенетичния процес. Проучванията до този момент стигат до противоречиви резултати. Доказано е, че серумната пикочна киселина е сигурен патогенетичен фактор при болни с диабет, артериална хипертония и сърдечна недостатъчност. При болни със сърдечна недостатъчност и коронарна съдова болест повишените нива на пикочната киселина са предиктори за по-

висока смъртност, докато при диабетици се асоциират с по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти.

Abstract: A number of epidemiologic studies demonstrate the association between hyperuricemia, gout, and increased cardiovascular risk. A large number of studies have been conducted, the purpose of which was to establish whether uric acid is a "witness" of the impaired function in the specified organs or has an independent significance in the pathogenetic process. The results to date are conflicting. It has been proven that serum uric acid is a reliable pathogenetic factor in subjects with diabetes, arterial hypertension and heart failure. In individuals with heart failure and coronary artery disease, elevated uric acid levels are predictors of higher mortality, while in diabetics they are connected to a higher risk of cardiovascular events.

6.Ганчева Р. Кундурджиев Ат, Коларов Зл. Хиперурикемия: Мозъчно-съдови инциденти и паркинсонова болест. Topmedica 2018; 9(3):2-4. ISSN: 1314-0434

Резюме: Предполага се, че съществува патогенетична връзка между мозъчния инсулт, Паркинсоновата болест и серумното ниво на пикочната киселина. Проучванията в тази насока подкрепят тази теза. Ивънклетъчно пикочната киселина е антиоксидант и е част от протективните механизми на организма срещу предизвиканата от оксидираните радикали токсичност. Предполага се, че понижава оксидативния стрес в невроните, потиска липидната пероксидация и намалява оксидативната увреда. Теоретично би могла да бъде протектор срещу оксидативна и исхемична увреда в мозъка. При определени условия е мощен прооксидант. Повишеното ѝ ниво се свързва с повишена артериална ригидност, ендотелна дисфункция и нарушен вазодилаторен отговор. Пикочната киселина допринася за ендотелната дисфункция като стимулира оксидирането на LDL, стимулира гранулоцитната адхезия и макрофагеалната инфилтрация в съдовата стена. Оксидативната увреда допринася за мозъчната исхемия като увеличава зоната, ангажирана от инфаркта.

Ключови думи: серумно ниво на пикочната киселина, мозъчен инсулт, Паркинсонова болест

Abstract: A pathogenetic relationship has been suggested to exist between stroke, Parkinson's disease and serum uric acid level. Studies in this direction support the thesis. Extracellular uric acid is an antioxidant and is part of the body's protective mechanisms against the toxicity caused by oxidized radicals. It is thought to lower oxidative stress in neurons, suppress lipid peroxidation

and reduce oxidative damage. In theory, it could be protective against oxidative and ischemic damage in the brain. Under certain conditions it is a powerful pro-oxidant. Its increased level is associated with higher arterial stiffness, endothelial dysfunction and impaired vasodilator response. Uric acid contributes to endothelial dysfunction by stimulating LDL oxidation, stimulating granulocyte adhesion, and macrophage infiltration into the vessel wall. Oxidative damage contributes to cerebral ischemia by enlarging the area involved by the infarct.

Key words: serum uric acid level, stroke, Parkinson's disease

7.Кундурджиев Ат, Ганчева Р. Антикоагулация при хронични бъбречни заболявания. Наука кардиология 2018; 19(6):271-275. ISSN: 1311-459X

Резюме: При хронични бъбречни заболявания може да има едновременно риск от повишена съсирваемост и повишена склонност към кървене защото: Бъбреците участвуват във фибринолизата чрез ензима урокиназа. Участват в обмяната на хепарина, чрез каликреин-кининовата система (Факторите на Fletcher и Fitzgerald) се осъществява връзка между вътрешните и външните механизми на кръвосъсирването, ”каликреинов мост”. При бъбречно засягане с нефрозен синдром може да има загуба чрез урината на естествени антикоагуланти – антитромбин III, протеин C и протеин S. При напреднала бъбречна недостатъчност намалява активността на урокиназата при свръхпродукция на фибриноген, затруднява се използването на протромбина, настъпва дисфункция на тромбоцитите и може да намалее техния брой. Настъпва дефицит на факторите VII, IX и X и се развива склонност към кървене. Системни заболявания, които често ангажират бъбреците като активният lupus eritematosus могат да протекат с увеличаване на фактори на кръвосъсирването, а при някои пациенти се образуват антитела към такива фактори.

Abstract: In chronic kidney diseases, there may be a simultaneous risk of increased clotting and an increased tendency to bleed because: The kidneys participate in fibrinolysis through the enzyme urokinase. Participate in the exchange of heparin, through the kallikrein-kinin system (the factors of Fletcher and Fitzgerald). A connection between the internal and external mechanisms of blood coagulation is formed named the "kallikrein bridge". In case of renal involvement with nephrotic syndrome, there may be a loss through the urine of natural anticoagulants - antithrombin III, protein C and protein S. In advanced renal failure, the activity of urokinase decreases with overproduction of fibrinogen, the use of prothrombin becomes difficult, platelet dysfunction and

reduction in their number occurs. Deficiency of factors VII, IX and X and bleeding tendency develop. Systemic diseases that often involve the kidneys such as active lupus erythematosus can provoke a raising in clotting factors, and in some patients antibodies to such factors are found.

8.Кундурджиев Ат, Ганчева Р. Хиперурикемия, подагра и сърдечно-съдов риск. Medical Magazine 2020; 73:58-64. ISSN: 1314-9709

Абстракт: Изминали са повече от 200 години от изследванията на Garrod за връзката на подаграта с повишеното серумно ниво на пикочната киселина, а чак в последното десетилетие се разработва един много съществен въпрос за връзката на болестта със сърдечно-съдовия риск. Наименованието „подагра“ е дадено от Хипократ и буквално значи „крак в капан“. Негов е и класическия афоризъм устоял на времето: „Жените не развиват подагра, докато не им спре цикъла“ и „Младите мъже нямат подагра до първия си полов акт“. На болестта се е гледало основно като състояние в пристъп, а между пристъпите човек се е считал за здрав.

Abstract: More than 200 years have passed since Garrod's research on the association of gout with elevated serum uric acid, and it is only in the last decade that a very important question of the relationship of the disease with cardiovascular risk has been developed. The name "gout" was given by Hippocrates and literally means "trapped foot". His is also the classic aphorism that has stood the test of time: "Women don't develop gout until their periods stop" and "Young men don't get gout until their first intercourse." Illness was assumed primarily as a state in an attack, and between attacks a person was considered healthy.

9.Кундурджиев Ат, Ганчева Р. Нефропротекция и кардиопротекция с РААС инхибитори и калциеви антагонисти. Promedic 2024; 6(1): 6-10. ISSN: 2603-4727

Абстракт: Около 11% от населението е с хронични бъбречни заболявания, които обичайно прогресират и една част от тези пациенти достигат до ESRD. По-голямата част от тези пациенти не достигат до крайна степен на бъбречна недостатъчност, защото преди това развиват фатални сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти. ХБЗ усилва всички сърдечно-съдови рискови фактори, но и самата тя представлява силен и самостоятелен рисков фактор. Забавянето на прогресията на ХБЗ и предпазването от фатални инциденти е една от основните задачи пред нефролозите. В статията се разглеждат нефропротективните

и кардиопротективните свойства на ACE-инхибиторите, ARB, минералкортикоидните рецепторни антагонисти (MRA) и калциевите антагонисти. Обсъжда се структурата, механизма на действие и се разглеждат клинични проучвания, доказващи благоприятните им ефекти.

Ключови думи: нефропротекция, кардиопротекция, РААС-инхибитори, калциеви антагонисти

Abstract: About 11% of the population have chronic kidney disease, which usually progresses, and a proportion of these patients reach to ESRD. The majority of them do not progress to end-stage renal failure because they develop fatal cardiovascular and cerebrovascular events beforehand. CKD amplifies all cardiovascular risk factors, but it is itself a strong and independent risk factor. Slowing down the progression of CKD and preventing fatal accidents is one of the main tasks for nephrologists. The article reviews the nephroprotective and cardioprotective properties of ACE inhibitors, ARBs, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and calcium antagonists. Their structure and mechanism of action are discussed, as well as clinical studies proving their beneficial effects are listed.

Key words: nephroprotection, cardioprotection, RAAS-inhibitors, calcium antagonists

Публикации на английски език

10.Kolarov Z, Gancheva R, Nesterova R, Pavlova P, Sheitanov I, Monov S. Osteoporosis and osteoarthritis - parallels: pathogenetic and clinical similarities, differences and intersections. Balneoclimatologia 2013; 39(1):13-29. YU ISSN: 0350-5952

Abstract: The main pathogenetic and clinical similarities, differences, and the relationship between the most common and socially important rheumatic diseases, osteoporosis and osteoarthritis, were methodologically and successively presented and discussed. For each of these two diseases, a general definition, a brief description of the main clinical characteristics of the disease, and the related with its risks for the affected patients and society, have been given. Risk factors typical for the two diseases have been highlighted, and an emphasis has been put on the serious perspective of them being combined in one patient with the resultant possible complications discussed. In parallel, the general similarities between the pathogenetic pathways and bone parameters in osteoporosis and osteoarthritis, were presented. Finally, questions that have

recently been raised concerning both diseases, as well as unsolved theoretical and clinical problems, which might be answered by future clinical studies, also fell under the scope of this review.

Key words: osteoporosis, osteoarthritis, parallel, pathogenetic similarities, clinical features, risk factors

Резюме: Методологично и последователно са представени и обсъдени основните патогенетични и клинични прилики, разлики и пресечни точки между най-честите и социално значими ревматични болести остеопороза и остеоартроза. За всяко от тези две заболявания е дадено общо определение, кратко описание на основните клинични прояви и свързаните рискове за засегнатите пациенти и обществото. Изтъкнати са рисковите фактори, характерни за двете болести, като е акцентирана върху съчетаването им при един същи пациент и произтичащите от това възможни усложнения. Наред с това са представени приликите в патогенетичните пътища и костните параметри на остеопорозата и остеоартрозата. И накрая, въпроси, които наскоро бяха повдигнати относно двете заболявания, както и нерешени теоретични и клинични проблеми, на които може да се отговори от бъдещи клинични проучвания.

Ключови думи: остеопороза, остеоартроза, паралел, патогенетични сходства, клиника, рискови фактори

11.Martinov I, Stoychev R, Todorov J, Koleva-Venkova K, Varlyakov A, Penkov M, Iliev A, Kalinkova I, Kundurdjiev A, Genov D, Parvova I, Gancheva R, Yoshinov B, Marinova Cv, Nikolova M. The nutcracker syndrome – a propos of two cases. BANTAO Journal 2024; [in press] ISSN: 1312-2517

Abstract: The nutcracker syndrome (NCS) is a rare vascular anomaly with compression of the left renal vein between the aorta and the superior mesenteric artery and impairment of the venous blood flow. The venous congestion and dilation of the left renal vein may lead to hematuria with or without proteinuria, pelvic congestion, abdominal and pelvic pain in women and varicocele and/or swelling of the left testicle in men. We present two female patients with NCS diagnosed using contrast-enhanced computed tomography for hematuria and abdominal pain since childhood and discuss the diagnostic strategy in such patients.

Key words: nutcracker syndrome, hematuria, abdominal pain, imaging studies, computed tomography.

Резюме: Синдромът на лешникотрошачката (СЛ) е рядка съдова аномалия с компресия на лявата бъбречна вена между аортата и горната мезентериална артерия и нарушение на венозния кръвоток. Венозният застой и дилатацията на лявата бъбречна вена може да доведе до хематурия със или без протеинурия, тазова конгестия, коремна и тазова болка при жените и варикоцеле и/или подуване на левия тестис при мъжете. Представяме две пациентки със СЛ, диагностицирани с помощта на компютърна томография с контрастно усилване за хематурия и коремна болка от детството и обсъждаме диагностичната стратегия при такива пациенти.

Ключови думи: синдром на лешникотрошачката, хематурия, коремна болка, образни изследвания, компютърна томография.

12. Gancheva R, Ananiev J, Todorova-Ivanova E, Kyurkchiev D, Marinova Cv, Genov D, Kalinkova I, Kundurdjiev At, Nikolova M. Rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis in a patient with Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis) Bulgarian Journal of Clinical Immunology 2024; 17(1): 21-27. ISSN: 2738-7046

Abstract: Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is a rare type of GN, manifesting with acute nephritic and infrequently nephrotic syndrome and progressive renal failure. Renal biopsy usually reveals extracapillary proliferation in the form of crescents. Without treatment, RPGN may lead to permanent loss of renal function. RPGN may develop in patients with small-vessel vasculitis, such as ANCA-associated or IgA vasculitis, and therefore, the timely and well-planned treatment is crucial for the preservation of both kidney function and the patient's life. We present a patient with Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis) and RPGN and discuss the current knowledge on the diagnosis, differential diagnosis and treatment of RPGN

Key words: rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, systemic vasculitis, diagnosis, treatment.

Резюме: Бързо прогресиращият гломерулонефрит (БПГН) е рядък тип ГН, проявяващ се с остър нефритен и рядко нефротичен синдром и прогресираща бъбречна недостатъчност. Бъбречната биопсия обикновено показва извънкапилярна пролиферация под формата на полулуния. Без лечение БПГН може да доведе до трайна загуба на бъбречната функция. Той се развива при болни с васкулит на малките съдове, като ANCA-асоцииран или IgA васкулит. Следователно навременното и добре определено лечение е от решаващо значение

за запазване както на бъбречната функция така и на живота на пациента. Представяме болен с грануломатоза на Wegener (грануломатоза с полиангиит) и БПГН и обсъждаме съвременните познания за диагнозата, диференциалната диагноза и лечението на този тип ГН.

Ключови думи: бързо прогресиращ гломерулонефрит, ANCA, системен васкулит, диагноза, лечение.