

(публикации *извън* дисертационен труд за придобиване на ОНС “доктор”)

Abstract

## I. МОНОГРАФИЯ

**1. Кристалинни артропатии : монография / Любомир Маринчев. София,**

**2023. 216 с. : с табл., цв. ил., сх. ISBN: 978-619-04-0036-3**

### Резюме

Подаграта и другите кристалинни артропатии, са значими медицински нарушения, които поразяват населението. Нарушенията в пуриновата обмяна са известни отдавна, но в последните десетилетия те се срещат значително често и представляват сериозен проблем. Кристалите от пикочна киселина се натрупват в опорно-двигателния апарат и вътрешните органи, във връзка с което не само ревматолози и интернисти, но и кардиолози, нефролози, дерматолози и офталмолози, трябва да познават тези заболявания. Подаграта е най-стария пример за системно нарушение на кристално отлагане, което причинява артрит, поради което заболяването заема основно място в тази книга. При подагра, серумната (и тъканната) концентрация на моно натриевата сол на пикочната киселина надвишава нейния праг на разтворимост (над 408-420 микромола), състояние известно като хиперурикемия. Това състояние води до отлагане на кристали моно натриев урат-моно хидрат, които агрегират в тофи. Съединителната тъкан на ставите е прицелно място на уратните кристалинни отлагания. Независимо от това, подаграта засяга и бъбреците чрез интерстициално кристалинно отлагане, или уратна уролитиаза, и предразположение към оксалатна уролитиаза. Бъбречните и съдовите ефекти на разтворимите урати при хиперурикемично болните предразполагат към хипертония, бъбречна дисфункция и кардио-васкуларни усложнения, които са свързани с повишена смъртност.

### Abstract

Gout and other crystalline arthropathies are significant medical injuries which affect the population. Disturbances in purine metabolism are well known for a long time, but in the last decades they occur very often and are a serious problem. Uric acid crystals accumulate in the joints and internal organs, that is why not only rheumatologists and internists, but cardiologists,

nephrologists, dermatologists and ophthalmologists must know these diseases. The gout is most ancient example for systemic disturbance of crystalline accumulation, which causes arthritis, that is why this disease take take the crucial place in this book. In gout serum and tissue concentration of uric acid exceeds the threshold of solubility (over 408-420  $\mu\text{mol/l}$ ), which is known as hyperuricemia. This state leads to accumulation of monosodium urate crystals, which aggregate as tophi. Connective tissue of the joints is the target place MSU crystal accumulation. Nevertheless, gout affects the kidneys via interstitial crystalline accumulation, or urate nephrolithiasis and susceptibility for oxalate urolithiasis. The effects of soluble urates on kidneys and vessels in patients with hyperuricemia, predispose to arterial hypertension, renal dysfunction and cardio-vascular complications, which can be related to higher mortality.

## **II. КНИГИ И ЧАСТИ ОТ КНИГИ**

**1. Маринчев, Л. (2020). Рецидивиращ полихондрит. В: *Редки болести с имунна патогенеза*. Ред. Марта Балева. София, ЦМБ МУ, с. 259-269. ISBN: 978-619-7491-24-1 COBISS**

### **Резюме**

Рецидивиращият полихондрит (РПХ) е рядко, епизодично системно заболяване, което се характеризира рецидивиращо възпаление на хрущялната тъкан. Пациентите са предимно от Кавказката раса и слабо преобладава засягане на женския пол. Могат да бъдат засегнати индивиди във всяка възраст, най-често в пето десетилетие (40-60 годишна възраст). Честотата на заболяването е 9 случая на 1 милион. Установена е асоциация с HLA-DR4, която е свързана с представяне на тип II колаген епитопи, както показват някои проучвания. Етиологията е неясна, но се счита че РПХ е автоимунен процес. Пациентите и животински модели на заболяването са показали активиране на клетъчния и хуморалния имунитет срещу различни хрущялни компоненти включващи колаген тип II, IX, XI, матрилин-1, (намира се изключително в хрущяла на респираторния тракт и ушните миди), и протеоглигани. Степента на имунния отговор корелира с клиничната активност на заболяването. Веднаж стимулирани от отключващия фактор, активираните лимфоцити и макрофаги, секретират медиатори, които индуцират освобождаване на лизозомни ензими, по-специално протеази. В резултат на възпалителната деструкция на хрущяла, се

активират възстановителни процеси от фибробласти и хондроцити, което води до образуване на грануляционна тъкан и фиброза.

За лечение на леките форми се използват нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), дапсон и ниска доза кортикостероиди (КС). При по-активно заболяване КС доза е 20 -60 мг/дневно, или пулсове с метилпреднизолон (1г/дневно, 3 поредни дни). При болни с очно , белодробно и сърдечно-съдово засягане, или системен васкулит се използват имunosупресори като циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофенолат мофетил, и циклоспорин.

### **Abstarct**

Relapsing polychondritis (RPC) is an uncommon episodic systemic disease characterized by recurrent inflammation and destruction of cartilaginous tissues. Patients are predominantly Caucasian, with a slight female predominance. Persons of all ages can develop RPC with a peak in the fifth decade (40–60 years). The estimated prevalence is nine cases per million. There is an association with HLA-DR4, which some studies have shown is involved in the presentation of type II collagen epitopes. The etiology of RPC is unknown but is thought to be an autoimmune process. Patients with RPC and animal models of the disease have demonstrated cellular and humoral immunity against a variety of cartilage components including collagen (types II, IX, XI), matrilin-1 (found exclusively in cartilage found in the respiratory tract and ears), and proteoglycans. The degree of immune response correlates with clinical disease activity. However, once stimulated, activated lymphocytes and macrophages are thought to secrete mediators that induce the release of lysosomal enzymes, especially proteases. The resulting inflammatory destruction of cartilage eventually generates an attempt at repair by local fibroblasts and chondrocytes, leading to the formation of granulation tissue and fibrosis.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs, dapsone, and low-dose prednisone may be used to control minor inflammatory episodes. However, with more active disease, prednisone doses of 20 to 60 mg/day may be required until control is attained, or methylprednisolone pulses (1 g/day × 3 days) are used for severe disease manifestations. In patients with ocular, pulmonary, or cardiovascular involvement, or with systemic vasculitis, other immunosuppressives such as cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, leflunomide, mycophenolate mofetil, and cyclosporine (when cytopenias present) are used.

**2. Маринчев, Л., & Балева, М. (2020). Системен лупус еритематозус.**

**В: Редки болести с имунна патогенеза. Ред. Марта Балева. София, ЦМБ МУ, с. 342-376. ISBN: 978-619-7491-24-1 COBISS**

**Резюме**

Системният лупус е хронично автоимунно заболяване, характеризиращо се с продукция на автоантитела, които се отлагат в тъканите и фиксират комплемента, водещи до системно възпаление. Заболяването типично засяга жени в детеродна възраст и също така е често при някои етнически групи като Афро-Американци, Азиатци и индивиди от испански произход. Системния лупус е хетерогенно заболяване с цялостност на болестната активност. Напр., някои болни могат да имат предимно кожно и ставно засягане, докато други – системно органно засягане като нефрит, цереброваскулит, пулмонит кардит и др. Инфекция трябва да бъде винаги изключена, при болни с лупус, които имат повишени температура и CRP. Лечението се осъществява с кортикостероиди и имunosупресори, а при някои форми с биологични средства

**Abstract**

Lupus is a chronic autoimmune disease characterized by the production of autoantibodies, which deposit within the tissues and fix complement leading to systemic inflammation. Lupus typically affects women of childbearing age and is also more common in certain ethnic minority groups such as African-Americans, Asians, and Hispanics. Lupus is a heterogeneous disease with a continuum of disease activity. For example, some patients can have predominant skin and joint involvement, whereas others can present with organ-threatening disease like nephritis or diffuse alveolar hemorrhage. Infection must be always ruled out in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) who has fever and a significant C-reactive protein (CRP) elevation. The treatment includes corticosteroids, immunosuppressants and biologics in some forms of the disease.

**3. Николова, М., Маринчев, Л., Христова, М., Ганчева, Р., Коларов, З., Стойчев, Р., Балева, М., & Кундурджиев, А. (2020). Blue toe синдром. В: Редки болести с имунна патогенеза. Ред. Марта Балева. София, ЦМБ МУ, с. 98-104. ISBN: 978-619-7491-24-1 COBISS**

## **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, вазоспазъм 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 съдова интервенция. Понякога може да се развият оток и цианоза и 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 tow syndrome.

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

## **III А. Публикации в издания реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus).**

1. Tanev, D., Marinchev, L., & Robeva, R. (2023). Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) in patients refusing breast implant explantation: Two case reports and a review of the literature. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 37(1), 7–13. <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2151377> ISSN: 1310-2818 Scopus Q3 SJR2021 0.377; Web of Science Q4 IF2021 1.762

## Резюме

Автоимунният/авто-инфламаторният синдром индуциран от адюванти (ASIA) е патологично състояние, което може да засегне някои жени след поставяне на гърдни импланти. ASIA се проявява с много бройни неспецифични симптоми, които могат да нарушат физическото и психическото състояние на пациентите. В настоящата публикация представяме мини-ревью на това състояние и две пациентки с автоимунни нарушения, появили се скоро след поставяне на силиконови гърдни импланти. Гърдните импланти са безопасни за повечето жени, но те могат да предизвикат автоимунни реакции и да провокират субективни оплаквания в малка група от предразположени пациенти. Не е ясно дали автоимунните реакции в нашите случаи са възникнали *de novo* след поставяне на силиконовите импланти, или адювантът е потенцирал подлежащо субклинично автоимунно заболяване. Пациентите са настоявали за запазване на имплантите, поради което се е наложило прилагане на имunosупресивно лечение с положителен ефект върху клиничните симптоми. Откриване на високо-рискови пациенти и определяне на подходящо медицинско проследяване е възможно чрез скриниране на някои антитела; анти-нуклеарни и анти-фосфолипидни антитела, ревматоиден фактор и antistreptolysin-O титър, при пациенти планиращи естетична гърдна хирургична намеса. В случай на ASIA, кратковременното или дълговременното лечение може да бъде практически подход при пациенти, които отказват експлантиране на гърдните импланти. Подходящото обучение на жените относно възможните рискове и ползи от гърдните импланти е важно за правилния избор.

## Abstract

Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) is a pathological condition that could affect some women after breast augmentation surgery. ASIA presents with a large group of unspecific symptoms, which could deteriorate patients' physical and psychological well-being. Herein, we present a mini-review of this condition and report two patients with autoimmune disturbances emerging soon after silicone breast implantation. Breast implants are safe for most women, but they could potentiate autoimmune reactions and provoke subjective complaints in a minor group of susceptible patients. It is unclear if the autoimmune reactions in our cases developed *de novo* after silicone placement or if the adjuvant had just potentiated an underlying subclinical autoimmune disease. The patients insisted on preserving their breast

implants; therefore, immunosuppressive therapy was applied with beneficial effects on clinical symptoms. Identifying high-risk patients and ensuring appropriate medical monitoring is possible *via* screening for several antibodies, e.g. anti-nuclear and anti-phospholipid antibodies, rheumatoid factor and antistreptolysin-O titer, in all patients planning breast augmentation surgery. In the case of ASIA, short- or long-term medical treatment could be a practical approach in patients who refuse breast implant explantation. The proper education of women about the possible risks and benefits of breast implantation surgery is essential for making an informed choice.

**2. Tanev, D., Marinova, N., Kirilova, M., Robeva, R. & Marinchev, L. (2023). DMARD treatment and COVID-19 prevalence in patients with rheumatoid arthritis. Acta Medica Mediterranea, 39(1), 59-66. ISSN: 2283-9720 Web of Science Q4 IF2021 0.147**

### **Резюме**

**Въведение:** Ревматоидният артрит (РА) е свързан с повишен риск от респираторни инфекции и Covid-19 пандемията представлява сериозен риск за пациентите с РА. Като се има предвид противоречивите данни в литературата, настоящото проучване има за цел изследване на честотата и тежестта на Covid-19 по отношение на болест-модифициращите антиревматични средства (БМАРС) прилагани на голяма група пациенти с РА, в един ревматологичен център

**Методи:** В проучването са включени общо 156 пациенти с РА на биологични или таргет-синтетични БМАРС (б/тс БМАРС), и 102 пациенти на конвенционални БМАРС (кБМАРС), които са отговорили на стандартизиран въпросник за развитието, симптомите и усложненията на Covid-19 инфекцията.

**Резултати:** Честотата на потвърдената или вероятната Covid-19 инфекция не се различава между двете изследвани терапевтични , и честотата на хоспитализациите за умерена или тежка Covid-19 инфекция и ниска (около 5%). Нито едно от изследваните антиревматични лекарства не е било специфично свързано с развитие на Covid-19 симптоми, или усложнения. В групата на пациентите от женски пол потвърдената (13.6% vs. 22.4%) и предполагаемата (10.6% vs. 17.6%) честота на Covid-19 инфекцията е била значимо по-ниска при пациентите на б/тс БМАРС спрямо кБМАРС ( $p=0.048$ ).

**Заклучение:** Лечението с б/тс БМАРС при пациенти с РА не е свързано с повишен риск от Covid-19, отчетливи клинични симптоми, или лоша прогноза, спрямо лечението с кБМАРС. Освен това, то може да намали честотата на Covid-19 или да повиши асимптоматичните случаи при жени с РА. Полът и полово-специфичните различия при взаимовръзката РА и Covid-19 изисква по-нататъшно проследяване.

## **Abstract**

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) has been associated with an increased risk of respiratory infections, and the Covid-19 pandemic represents a serious threat for RA patients. Considering the controversy in the scientific literature, the present study aims to investigate the prevalence and severity of Covid-19 in regard to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) treatment in a large group of RA patients treated in a single rheumatologic center.

**Methods:** A total of 156 patients with RA on biologic or targeted synthetic DMARD (b/tsDMARD) as well as 102 patients on conventional synthetic DMARD (csDMARD) answered a standardized questionnaire focused on the development, symptoms, and complications of Covid-19 infection.

**Results:** The prevalence of confirmed or suspected Covid-19 infection did not differ between the two investigated therapeutic groups and the prevalence of hospitalization for moderate or severe Covid-19 infection was low (about 5%). No one of the investigated antirheumatic drugs was specifically associated with the Covid-19 development, symptoms or complications. In the group of female RA patients, the prevalence of confirmed (13.6% vs. 22.4%) and suspected (10.6% vs. 17.6%) Covid-19 infection was significantly lower in women on b/tsDMARD compared to csDMARD ( $p=0.048$ ).

**Conclusion:** The therapy with b/tsDMARD in RA patients has not been associated with increased Covid-19 incidence, distinct clinical symptoms, or worse outcomes when compared to csDMARD therapy. Moreover, it might decrease Covid-19 incidence or increase the asymptomatic cases in women with RA. Gender and sex-specific differences in RA and Covid-19 interrelations need further evaluation.

**3. Tanev, D., Robeva, R., Hassan, I., & Marinchev, L. (2020). Oligoarthritis associated with a ‘forgotten’ IUD - A case report. Rheumatology (Bulgaria), 28(1), 60–65.**

**<https://doi.org/10.35465/28.1.2020.pp60-65> ISSN: 1310-0505 Scopus Q4 SJR2020 0.100**



## **Резюме**

Реактивният артрит е възпалително ставно заболяване, харайтеризиращо се с асептично ставно възпаление свързано с придружаващо инфекциозно заболяване. Обикновено симптомите се развиват по време или скоро след проявите на инфекциозното заболяване. При двата пола урогениталните инфекции могат да бъдат асимптоматични. В представения случай на 68-годишна жена олигоартритът е свързан с „забравена“ интраутеринна спирала. Спиралата е отстранена успешно лапароскопски, което е довело до пълна резолюция на симптомите и подобрене на възпалителните маркери. Случаят е показателен за това, че асимптоматичните генитални инфекции трябва да се имат предвид при подозрения за инфекциозно-свързан реактивен артрит, без ясна етиологична причина, особено при жени с вътре-маточна спирала. Задълбоченото обучение на пациенти относно правилната употреба на контрацептивни методи, както и регулярните гинекологични прегледи са от полза за предотвратяване на подобни усложнения.

## **Abstract**

Reactive arthritis has been defined as an aseptic inflammatory arthritis associated with a concomitant infectious disease. Usually, the symptoms develop during or soon after a symptomatic infectious disease, however, in both sexes genitourinary infections might be asymptomatic.

Herein, we presented a case of a 68-year old woman with oligoarthritis associated with a “forgotten” intrauterine device (IUD). The IUD was successfully removed by laparoscopy leading to a full resolution of symptoms and improvement of inflammatory markers.

The presented case shows that asymptomatic genital infection should be considered in case of suspected infection-related arthritis without clear etiological cause, especially in women with IUD. The in-depth training of patients regarding the proper use of contraception methods as well as the regular gynaecological examinations might help to prevent further similar cases.

**4. Peteva, P., & Marinchev, L. (2022). Case report of a hard-to-treat dermatomyositis after a COVID-19 infection and subsequent vaccination. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81, 1861–1861. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3517>**

## **Резюме:**

**Въведение:** Клиничен случай на 50 годишна жена, по професия лекар, която постъпва в клиниката със симетрична мускулна слабост, появила се няколко месеца след Covid-19

инфекция и три седмици след втора доза Covid mRNA ваксина. Пациентката не е имала автоимунно заболяване или фамилна обремененост за такова, и не е приемала медикаменти до момента на хоспитализация. В миналото е оперирана за двоен бъбрек и чести уринарни инфекции.

**Цел:** Представяне на клиничен случай на 50 г. пациентка, със симетрична мускулна слабост и класически белези на дерматомиозит – папули на Gottron, обрив под форма на шал по деколтето, периунгвален васкулит.

**Методи:** Лабораторни изследвания – повишени КФК, ЛДХ, АСАТ, АЛАТ, високи АНА-1:1280 и наличие на миозит-специфични авто-антитела - анти-NXP2 и анти-Mi-2- бета. Електромиографията показва миопатни промени, ЯМР на мускулите – симетричен едем на mm.obturator and mm. adductor brevis. Изключени бяха заболявания, които могат да наподобяват възпалителни миопатии. Проведен бе скрининг за карцином – ЯМР на цяло тяло, колоноскопия, мамография и гинекологичен преглед, както и имуноблот за паранеопластичен синдром-асоциирани невронални антитела, без данни за карцином. Мускулната биопсия на m.vastus lateralis показва мускулно възпаление с напреднала мускулна атрофия и фиброза.

**Диагноза и лечение:** Диагнозата дерматомиозит бе поставена според критериите на Bohan и Peter. Започна се висока доза кортикостероиди (1мг/кг/дневно) с с добър клиничен и лабораторен ефект. Два месеца след започване на лечението настъпи влошаване на мускулната слабост едновременно с нарушение на гълтането. Изключена бе кортикостероидна миопатия след повторна ЕМГ и липса на подобрение след намаляване на кортикостероидната доза. Добави се Methotrexate 20 мг/седмично, като стероид-спестяващ медикамент, с добър ефект, но лечението бе преустановено поради изострен пиелонефрит. След консултация с дерматолог се започна лечение с hydroxychloroquine за няколко седмици, но лечението бе спряно, поради влошаване на кожния и мускулния синдром. Започна се лечение с интравенозен имуноглобулин и се обсъди терапия с cyclophosphamide или azathioprine след отзвучаване на уринарната инфекция. Тъй като пациентката се разболя повторно от Covid-19, въпреки ваксинацията, лечението продължи само с кортикостероиди и антиостеопоротични средства.

**Заклучение:** Етиологията и патогенезата на възпалителните миопатии не е напълни изяснена. Ние допускаме, че Covid-19 инфекцията , както и mRNA ваксината са отключили

мускулния възпалителен процес и са компрометирали имунния отговор на пациента със слаб отговор към кортикостероидите и имunosупресорите. От друга страна напредналата мускулна атрофия и фиброза за кратко време, показват, че предполагаемите отключващи фактори могат да бъдат причина за трудно повлияван от лечение такъв тип дерматомиозит.

## **Abstract**

**Background:** A 50 years old woman, a medical doctor, came to our department with symmetrical proximal muscular weakness, several months after Covid-19 infection and three weeks after a second dose of Covid-19 mRNA vaccine. The patient had no prior or family history of autoimmune diseases and take no medicines. In the past she undergone an operation for double-kidney with frequent urinary infections. Objective findings have shown symmetrical proximal muscular weakness and classic sings of dermatomyositis - Gottron's papules, shawl and holster signs, periungual vasculitis.

**Objectives:** We present a case of a 50 old woman with clinical and laboratory proven dermatomyositis, starting three weeks after a second dose of a Covid1-19 mRNA vaccine without other reasons.

**Methods:** The laboratory tests showed elevated CPK, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, high ANA – 1:1280 and myositis specific autoantibodies- anti-NXP2 and anti-Mi-2- beta. The electromyography showed myopathic changes and the muscle MRI – symmetrical edema of mm.obturator and mm.adductor brevis. We exclude diseases that may mimic inflammatory myopathies. We made a cancer screening – whole body MRI, colonoscopy, gastroscopy, mammography and gynecological exam, immunoblot for detection of paraneoplastic syndrome- associated neuronal antibodies, with no detection of cancer. Muscle biopsy of m.vastus lateralis showed attenuating muscle inflammation with advancing muscle atrophy and fibrosis.

**Results:** The diagnose dermatomyositis was made according Bohan and Peter criteria and we start a high dose (1mg/kg/day) glucocorticoid therapy with good initial clinical and laboratory effect. Two months after starting a therapy muscle weakness worsened together with difficulty of swallowing. We excluded steroid myopathy after second EMG and lack of improvement when tapering the GS dose. Methotrexate 20 mg/weekly was added as a steroid sparing drug with good response, but was stopped because flare of pyelonephritis. According to the opinion of

dermatologist hydroxychloroquine was started for a couple of weeks, because of active skin manifestations. Muscle weakness worsened on the background of treatment, which was stopped. We started a therapy with intravenous immunoglobulins and considered therapy with cyclophosphamide or azathioprine after urinary infection. Because the patient was infected for a second time with covid-19, although vaccine, we continued only with glucocorticoids and antiosteoporotic therapy.

**Conclusion:** The etiology and pathogenesis of inflammatory myopathies are not fully clarified so far. We speculate that the infection with Covid-19 as well as mRNA vaccine trigger inflammatory myopathy and compromise the patient's immunity for poor treatment response with glucocorticoids and immunosuppressives. On the other hand advanced muscle atrophy and fibrosis within a short period show that suspected triggering factors could be a reason for difficult to treat such type of dermatomyositis.

**5. Deliyski Tzv, Hristov E, Marinchev L, Parvova I, Dimitrova Zl. Health related quality of life in patients with antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis conducting biological treatment - a systematic review of scientific publications. The 23rd Balkan Medical Days "The Balkan medicine during COVID-19 pandemic". Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S33-34. SCOPUS**

#### **Abstract**

**Introduction.** In severe forms of ANCA-associated vasculitis (AAV), the rapid onset of ischemia and blockage of blood vessels can lead to organ failure and death. The aim of the study was to evaluate the health-related quality of life in patients with AAV and assessed as suitable for treatment in accordance with the EULAR and Bulgarian national specific criteria for treatment with biological products with INN Rituximab.

**Materials and methods.** A systematic review of scientific publications in accordance with the PRISMA guideline was performed. We prepared a survey protocol with predefined: topic, design, search strategy, inclusion and exclusion criteria, data collection methods, data analysis and statistical evaluation, conclusions. The PICOS tool has been developed for patients with AAV.

**Results.** We conducted a literature search by keywords: systemic vasculitis, biological treatment, rituximab; HRQoL in MEDLINE and PubMed databases for the period 2002 - 2020. We found a total of 190 publications – 177 publications in MEDLINE and 13 in PubMed. We removed 27 articles because they are not in English. 159 articles do not contain the keyword HRQoL. The other 4 do not contain information about Rituximab.

**Conclusions.** We did not find any scientific publications that deal with quality of life (HRQoL) in patients with AAV and treated with Rituximab. The lack of literary publications in the world-famous databases gives us reason to believe that the topic we have chosen is original in nature, not only for Bulgaria, but also internationally. The importance of rituximab in the treatment of AAV is still an unexplored scientific area.

## **Резюме**

**Въведение.** При тежките форми на ANCA-асоцираните васкулити (ААВ), бързото развитие на исхемия и блокиране на съдовете може да доведе до органна недостатъчност и смърт. Целта на проучването е да се проследи свързано със здравето качество на живот при болни с ААВ и оцени лечение с биологични средства (Ритуксимаб) според критериите на EULAR и Българските Национални специфични критерии.

**Материал и методи.** Направен е систематичен преглед на научните публикации. Беше изготвен протокол на проучването: дизайн, научна стратегия, включващи и изключващи критерии, методи за събиране на данни, анализ и статистическа обработка на данните. Беше разработена програмата PICOS за пациентите с ААВ.

**Резултати.** Беше направено литературно проучване по ключови думи: системен васкулит, биологично лечение, Rituximab, HRQoL база-данните на MEDLINE и PubMed за периода 2002 - 2020. Бяха намерени общо 190 публикации – 170 в MEDLINE и 13 в PubMed. Бяха отхвърлени 27 публикации, поради това че не са на английски. 159 публикации не съдържаха ключова дума HRQoL, останалите 4 не съдържат информация относно Rituximab.

**Заклучение.** Не открихме научни публикации във връзка с качеството на живот (HRQoL), при болните с ААВ, които с лекувани с Rituximab. Липсата на научни публикации в най-известните световни база-данни ни дават основание, че избраната тема е оригинална по

своята същност, не само в България , но и в международен мащаб. Значението и ползата от лечение на ААВ с Rituximab е все още на напълно проучена област.

**6. Gancheva R, Koundurdjiev A, Kundurzhiev T, Z.Kolarov, P.Peteva, I.Kondurjieva, L.Marinchev., (2023) POS0527 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. Annals of the Rheumatic Diseases, 82:527. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.1142> ISSN: 0003-4967 Web of Science Q1 IF2022 27.4 8.57**

### **Abstract**

**Background:** Epidemiological studies conducted in patients (pts) from the general population and pts with chronic renal failure have shown that uric acid is an independent risk factor for the development and progression of kidney disease. Uric acid damages the kidneys by causing systemic and glomerular hypertension. Hyperuricemia is connected to arteriosclerosis, characterized by arterial wall thickening and hyalinosis.

**Objectives:** To evaluate the association between asymptomatic hyperuricemia and renal damage and to establish whether the presence of monosodium urate (MSU) deposits in the joints of these pts is related to more advanced renal alterations. **Methods:** This was a single-center cross-sectional study, including 73 consecutive pts divided into 34 pts with osteoarthritis (controls), 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. Pts underwent bilateral US examination of the joints of the hands, elbows, knees, ankles, feet and the kidneys. Measurements of the joints were conducted with a high-frequency linear transducer 4-15 MHz. The existence of double contour sign, intra-tendinous MSU aggregates, “snow storm”, tophi, tophi with erosions, or a combination of these US features was assessed. Kidneys were examined with 3.5 MHz transducer, working with pulse Doppler frequency of 2.5 MHz. Renal length, parenchymal thickness and echogenicity were determined. The presence or absence of nephrolithiasis was reported. By means of the value of renal resistive index (RRI) we judged for intrarenal blood flow. Statistical analyzes were done by One-Sample Kolmogorov-Smirnov, t-test, Chi-square or Fisher`s exact test.

**Results:** The distribution of males and females ( $p=0.441$ ), smokers and non-smokers ( $p=0.147$ ), pts with arterial hypertension and normotensive individuals ( $p=0.298$ ) as well as subjects with diabetes and without diabetes ( $p=0.775$ ) and pts with dyslipidemia and normal lipid levels ( $p=1.000$ ) was similar among the groups. The proportion of pts who had suffered with cardiovascular event was the highest in the group of asymptomatic hyperuricemia with MSU deposits in the joints (21.4%) compared to the group of osteoarthritis (14%) and hyperuricemia without MSU crystals in the joints (0%), ( $p=0.048$ ). In the group of osteoarthritis the share of pts with  $eGFR < 90$  ml/min was the lowest (5.9%) in comparison to the group of hyperuricemia without MSU deposits in the joints (29.2%) and hyperuricemia with crystals in the joints (46.2%), ( $p=0.005$ ). The percentage of obese pts was the highest in hyperuricemia with MSU crystals in the joints (57.1%), but without reaching a significant difference with hyperuricemia without crystals in the joints (40%) and the group of osteoarthritis (29.4%), ( $p=0.195$ ). The echogenicity of the kidneys ( $p=0.630$ ) and the distribution of nephrolithiasis ( $p=0.596$ ) was equal among the groups. Pts with hyperuricemia and MSU deposits in the joints compared to those with osteoarthritis had higher BMI (mean $\pm$ SD;  $31.79\pm 5.92$  kg/m<sup>2</sup> vs  $28.06\pm 4.27$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.018$ ) and smaller kidney size (mean $\pm$ SD;  $55.36\pm 5.58$  mm vs  $59.58\pm 5.12$  mm,  $p=0.015$ ). The comparison of hyperuricemia without MSU deposits in the joints to osteoarthritis group demonstrated a significant difference only in the age (mean $\pm$ SD;  $49.7\pm 16.4$  years vs  $61.5\pm 9.4$  years,  $p=0.001$ ). Finally, the comparison of the two groups with hyperuricemia showed that subjects with MSU deposits in the joints had higher BMI (mean $\pm$ SD;  $31.79\pm 5.92$  kg/m<sup>2</sup> vs  $28.26\pm 4.41$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.041$ ) with no difference in the age ( $p=0.072$ ), kidney size ( $p=0.141$ ), RRI ( $p=0.296$ ), eGFR ( $p=0.528$ ) and thickness of renal parenchyma ( $p=0.232$ ). **Conclusion:** Hyperuricemia independently of the presence of articular crystals is associated with similar kidney damage. Cardiovascular risk is higher when MSU crystals are found by US in the joints.

## **Резюме**

**Въведение:** Епидемиологични проучвания при общата популация от болни и пациенти с хронична бъбречна недостатъчност са показали, че пикочната киселина е независим рисков фактор за прогресията на бъбречната болест. Пикочната киселина уврежда бъбреците като причинява системна и гломерулна хипертензия. Хиперурикемията е свързана с артериосклерозата, която се характеризира със задебеляване на артериалната стена и хиалиноза. **Цел:** Да се оцени връзката между асимтомната хиперурикемия и бъбречното

увреждане, и да се установи дали наличието на депозити от мононатриев урат (МНУ) в ставите на тези пациенти е свързано с по-напреднало бъбречно увреждане.

**Методи:** Това е едноцентрово проучване за определен период от време включващо 73 пациенти разделени в следните групи: 34 болни с остеоартроза (контролна група), 25 пациенти с асимптомна хиперурикемия, без ехографски доказателства за наличие на кристали МНУ в ставите и 14 пациенти с асимптомна хиперурикемия и ехографски данни за отлагания на кристали МНУ в ставите. Проведено е симетрично УЗ изследване на ставите на ръцете, лакътни, коленни, глезенни стави, стъпала и бъбреци. Имерванията на ставите са извършени с високо-честотен линеарен трансдюсер 4-15 MHz. Оценени са наличие на двоен контур, вътре-сухожилни агрегати от МНУ, „снежна буря“, тофи, тофи ерозии, или комбинация от тези УЗ признаци. Бъбреците са изследвани с 3.5 MHz трансдюсер, с пулс Doppler честота frequency of 2.5 MHz. Определени са големината на бъбреците, задебеляване на паренхима и ехогенността. Отбелязано е наличие на или отсъствие на нефролитиаза. По правило е оценен обема на бъбречния резистивен индекс (RRI) с оглед вътре-бъбречния кръвен ток. Статистическият анализ извършен чрез One-Sample Kolmogorov-Smirnov, t-test, Chi-square или Fisher`s exact test.

**Резултати:** Разпределението на мъже : жени ( $p=0.441$ ), пушачи и не пушачи ( $p=0.147$ ), пациенти с артериална хипертония и с нормотония ( $p=0.298$ ), наличие и липса на захарен диабет ( $p=0.775$ ) и пациенти с дислипидемия и нормални липиден профил ( $p=1.000$ ) е подобно между отделните групи. Пропорцията на болните с кардиоваскуларни инциденти е по-голяма в групата с асимптомна хиперурикемия и МНУ отлагания в ставите (21.4%) спрямо групата с остеоартроза (14%) и групата с хиперурикемия без кристали МНУ в ставите (0%), ( $p=0.048$ ). В групата с остеоартроза пропорцията на болните с  $eGFR < 90$  ml/min е по-ниско (5.9%) спрямо групата с хиперурикемия без МНУ депозити в ставите (29.2%) и хиперурикемия с наличие на кристали МНУ в ставите (46.2%), ( $p=0.005$ ). Процентът на болните с наднормено тегло е по-висок при хиперурикемия с кристали МНУ в ставите (57.1%), но без статистически значима разлика спрямо пациентите с хиперурикемия без кристали в ставите (40%) и контролната група (29.4%), ( $p=0.195$ ). Ехогенността на бъбреците ( $p=0.630$ ) и разпределението на нефролитиаза е ( $p=0.596$ ) еднакво между групите. Пациентите с хиперурикемия и депозити от МНУ в ставите спрямо контролната група са имали по-висок BMI (mean $\pm$ SD;  $31.79\pm 5.92$  kg/m<sup>2</sup> vs  $28.06\pm 4.27$  kg/m<sup>2</sup>,



p=0.018) и по-малък бъбречен размер (mean±SD; 55.36±5.58 mm vs 59.58±5.12 mm, p=0.015). Сравнението на хиперурикемията без отлагания на МНУ в ставите с контролната група показва значима разлика само във възрастта (mean±SD; 49.7±16.4 years vs 61.5±9.4 years, p=0.001). Накрая, сравнението двете групи с хиперурикемия показва, че пациентите с МНУ депозити в ставите имат по-висок BMI (mean±SD; 31.79±5.92 kg/m<sup>2</sup> vs 28.26±4.41 kg/m<sup>2</sup>, p=0.041) без разлика във възрастта (p=0.072), бъбречния размер (p=0.141), RRI (p=0.296), eGFR (p=0.528) и дебелината на бъбречния паренхим (p=0.232).

**Заклучение:** Хиперурикемията, независимо от наличие на кристали в ставите е свързана с подобно бъбречно увреждане. Кардиоваскуларният риск е по-висок при наличие на кристали МНУ, чрез УЗ изследване на ставите.

**7. Nikolova, M., Marinchev, L., Hristova, M., Gancheva, R., Kolarov, E., Baleva, M., Stoychev, R., & Kundurdjiev, A. ( 2020 ). Blue toe syndrome. *Meditinski Pregled / Medical Review*, 56(2), 20–24. ISSN: 1312-2193 Web of Science.**

**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, вазоспазъм 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 съдова интервенция. Понякога може да се развият оток и цианоза и 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

**8. Stoilov, R., Rashkov, R., Kolarov, Zl., Sheytanov, I., Monov, S., Dimitrova, D., Marincheva, S., Batalov, A., Kuzmanova, S., Solakov, P., Dimov, D., Boykinov, I., Panchovska, M., Peycheva, V., Toncheva, A., Marinchev, L., ... Nikolov, N. (2015). Consensus guidelines for the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Bulgaria)*, 23(1), 3–37. ISSN: 1310-0505 Scopus Q4 SJR2015 0.100**

### **Резюме**

Псориатичният артрит е възпалителна артропатия, обикновено асоциирана с псориазис (Пс). Заболяването принадлежи към групата на серонегативните спондилоартропатии (СПА), която включва още анкилозиращ спондилит (АС), реактивен артрит, артрит при болест на Crohn или хроничен улцерозен колит, увеит, недиференцирания спондилоартрит и ювенилните форми (фиг.1). Всички тези нозологични единици имат сходни клинични, лабораторни и радиографски особености - при тях могат да се наблюдават ентезит, дактилит и засягане на аксиалния скелет, има характерно разпределение и специфични промени в засегнатите стави, съществува връзка с HLA-B27. СПА обикновено са серонегативни по отношение на ревматоиден фактор.

Лечението на ПсА е нефармакологично и фармакологично. Към нефармакологичното лечение се отнасят физиотерапията, хирургичната интервенция, когнитивно-поведенческата терапия, а към фармакологичното: лечението с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ). Най-общо БМАРЛ могат да бъдат разделени в 3 основни групи: конвенционални синтетични БМАРЛ; биологични БМАРЛ; таргетиращи синтетични БМАРЛ (тсБМАРЛ) – като инхибитори на фосфодиестеразата или JAK-инхибитори.

Последните препоръки (EULAR, 2015) за лечение на ПсА са положени в основата на алгоритъма за поведение при пациенти с ПсА. В зависимост от прогностичните фактори при конкретния пациент се стартира с НСПВС/локални кортикостероиди или метотрексат, като при неовладяване на възпалителния процес в съображение влизат бБМАРЛ и тсБМАРЛ.

### **Abstract**

Psoriatic arthritis is an inflammatory arthropathy, usually associated with psoriasis (Ps). The disease belongs to a group of sero-negative spondyloarthropathies (SpA), which includes ankylosing spondylitis (AS), reactive arthritis (ReA), arthritis in inflammatory bowel disease (IBD) – Crohn disease, and ulcerative colitis, uveitis, non-differentiated spondyloarthritis, and juvenile arthritis.

All of these diseases have similar and overlap clinical, laboratory and radiographic signs; enthesitis dactylitis and involvement of axial skeleton. There is characteristic distribution and specific changes of the affected joints. There is a relationship with HLA-B27. SpA are usually sero-negative for rheumatoid factor (RF). Treatment of PsA is non-pharmacological and pharmacological. Non-pharmacological treatment includes physiotherapy, surgical intervention. Pharmacological treatment includes nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), disease-modifying drugs (DMARDs). Commonly, DMARDs can be divided into 3 groups: conventional synthetic DMARDs, biologic DMARDs and target synthetic DMARDs – phosphodiesterase inhibitors and JAK- inhibitors.

Recent recommendations (EULAR, 2015) for the treatment of PsA are based according the algorithm for therapy of PsA. In relation to prognostic factors in a concrete patient the treatment is started with NSAIDs/local corticosteroids or Methotrexate. If there is inadequate response bDMARDs or tsDMARDs are considered.

**В. Публикации в списания, реферирани в други БД (Google Scholar, ResearchGate и др.)**

**1. Kirilova, M., & Marinchev, L. (2019). A Patient with Ankylosing Spondylitis, Parkinson's Disease and Seminoma Testis - Three Different Diagnoses or One Disease with Multiple Faces. *Annals of Arthritis and Clinical Rheumatology*, 2(1), Article Number: 1010. <http://www.remedypublications.com/open-access/a-patient-with-ankylosing-spondylitis-parkinsons-diseaseand-seminoma-testis-three-different-diagnoses-or-onedisease-with-multiple-faces-759.pdf> ISSN: 2641-9009 Semantic Scholar, Scilit, International Scientific Indexing, Cosmos Impact Factor**

#### **Abstract**

**Introduction:** Ankylosing Spondylitis (AS), Parkinson Disease (PD) and Seminoma testis are three different diseases with their own characteristics. The contemporary treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) of AS, sometimes can trigger neoplastic processes. Whether there is a relationship between AS and Parkinson disease, or the latter is triggered by biological treatment of AS, similarly to causing cancers, is not well known.

**Case Presentation:** We report a case of 43 years old man with proven Ankylosing spondylitis, later presented with Parkinson disease and seminoma testis. The patient was diagnosed 6 years ago with AS according to modified New York criteria. Prior to hospitalization he was treated with NSAIDs, parenteral corticosteroids and myorelaxants without any results. One year later he started a therapy with Adalimumab with very good effect lasting one year, thereafter – with Golimumab, because of decreasing of Adalimumab efficacy and disease flare. Around three months after Golimumab therapy, he became stiffed, with slow movements and tremor. The patient was diagnosed as having Parkinson disease and the biologic was stopped as a suspicious for the neurological disorder. One year later he was diagnosed with seminoma and had surgical treatment. When admitted to the Rheumatology department he had a flare of AS with increased inflammatory response, sacroiliitis 3rd degree on X-ray (Figure 1) and extremely stiffness and back pain.

**Conclusion:** Ankylosing Spondylitis is an autoimmune inflammatory joint disease, disabling when not treated adequately. Sometimes it is complicated by itself or by the treatment especially

biologics. It is well known that biologics can cause neoplastic processes in the time of treatment, but whether they can lead to drug-induced Parkinson disease, or no not, is not elucidated.

## **Резюме**

**Въведение:** Анкилозиращият спондилит (АС), Болестта на Parkinson (БП) и семинома на тестиса са три различни заболявания с техните характеристики. Съвременното лечение на АС с биологични средства понякога може да отключи неопластичен процес. Съществува ли връзка между АС и БП, или последната е отключена от биологичната терапия на АС, подобно на неопластичните процеси, не е добре изяснено.

**Клиничен случай:** Мъж на 43 годишна възраст с доказан първоначално Анкилозиращ спондилартрит, впоследствие – болест на Parkinson и seminoma testis. Пациентът е с диагностициран АС според модифицираните Ню Йорк критерии. Преди хоспитализация е бил лекуван с НСПВС, парентерални кортикостероиди и миорелаксанти без резултат. Една година по-късно е започнато лечение с Adalimumab с много добър ефект в продължение на една година, впоследствие - с Golimumab, поради изчерпване на ефекта на Adalimumab и изостряне на заболяването. След около три месеца на лечение с Golimumab, се появява скованост, ограничени движения и тремор. След неврологична консултация е поставен а диагноза болест на Parkinson и биологичното лечение е спряно. Една година по-късно е диагностициран seminoma testis, с последващо хирургическо лечение. При постъпване в клиника по ревматология пациентът е с активно ревматологично заболяване, повишени възпалителни маркери, сакроилиит III степен рентгенологически и изразена скованост и болка, с ограничени движения в гръбнака.

**Заклучение:** Анкилозиращият спондилартрит е автоимунно възпалително ставно заболяване, с инвалидиращ ход, ако не се лекува адекватно. Понякога заболяването се усложнява и от лечението, по- специално биологичните средства. Добре е известно, че биологичните средства причиняват неопластични процеси в хода на лечението, но дали могат да доведат до лекарствено-индуцирана болест на Parkinson, предстои да бъде изяснено.

**2. Marinchev, L. & Kirilova, M. (2019). Erythema Nodosum as a Reactive Vasculitis, Induced by Letrozole the Rapyin a Patient with Hormone - Sensitive Breast Cancer. American Journal of Arthritis, 3(1), Article Number: 1013.**

**<http://www.remedypublications.com/open-access/perythema-nodosumas-a-reactive-vasculitis-induced-by-letrozole-the-rapyin-a-patient-with-hormone-sensitive-breast-cancerp-1909.pdf> ISSN: 2689-9507 Semantic Scholar, Scilit, International Scientific Indexing, Cosmos Impact Factor**

### **Abstract**

**Introduction:** Erythema nodosum is an acute, nodular vasculitis that is usually limited to the extensor aspects of the lower legs. Presumably, it is a hypersensitivity reaction and may occur in association with several systemic diseases or drug therapies. Letrozole, an aromatase inhibitor, is a commonly used drug to treat hormone-sensitive breast cancer. There have been a few cases of aromatase inhibitor induced vasculitis.

**Case presentation:** We report the case of a 73-years old woman with relapsing erythema nodosuma few weeks after start of treatment with Letrozole, because of hormone-sensitive breast cancer. The patient was presented with painful erythematous nodules located on the lower limbs and reactive synovitis of the ankles. We excluded systemic autoimmune disease, sarcoidosis or tuberculosis; evaluated ANA-antibodies/negative, urine analysis/negative/chest X-ray/normal, TB-spot/negative.

**Discussion:** We accepted that erythema nodosum is associated with the letrozole therapy. It was stopped and we started systemic corticosteroids. After 2 months there were no more erythema nodosum manifestations and we tapered the steroid dose.

**Conclusion:** There are few cases of necrotizing or leucocytoclastic vasculitis induced by aromatase inhibitors. Letrozole is often used drug for treatment of hormone-sensitive breast cancer, so with this case we would like to report this side effect of Letrozole as rare cause for erythema nodosum.

### **Резюме**

**Въведение:** Erythema nodosum е остър нодуларен васкулит който обичайно се локализира по екстензорната повърхност на долните крайници. Той е предимно хиперсензитивна

реакция и е свързан с някои системни заболявания или лекарства. Letrozole е ароматазен инхибитор, който се използва често за лечение на хормоно-чувствителен карцином на гърдата. До сега са описани няколко случая на васкулит, предизвикани от ароматазни инхибитори.

**Клиничен случай:** Жена на възраст 73 години с рецидивираща erythema nodosum няколко седмици след започване на лечение с Letrozole, поради хормоно-чувствителен карцином на гърдата. Пациентката се представя с болезнени еритемни нодули, локализирани по долните крайници и реактивен артрит на глезените. Изключени са системна автоимунна болест, саркоидоза, и туберкулоза ; АНА -титър негативен, урина – нормална находка, рьо бели дробове – нормална находка, T-spot TB – негативен.

**Дискусия:** Приехме, че erythema nodosum е свързана с терапията с letrozole. Лечението бе спряно и се започна системна кортикостероидна терапия. След два месеца еритемните възли изчезнаха без рецидив, кортикостероидите бяха постепенно намалени и спряни.

**Заключение:** В случай на поява на васкулит (Erythema nodosum или друг тип), в хода на лечение с ароматазни инхибитори, те трябва да се имат предвид като една от медикаментозните причини.

**3. Jelev, D., Popov, D., Marinchev, L., Nikolov, R., Ivanova, R., & Krastev, Z. (2015).**

**Crohn's disease, tuberculosis or NSAID-induced colopathy: a case report. *MedInform*, 2(4), 357363. DOI: [10.18044/MedInform.201524.357](https://doi.org/10.18044/MedInform.201524.357) ISSN: 2367-6795 Google Scholar, ResearchGate**

### **Резюме**

Добре известен на клиниката мъж на 70 год. възраст с успешно проведена интралезионна експериментална терапия с интерлевкин-2 за коремен мезотелиом (публикуван през 2021г.), и локален рецидив 14 години по-късно, ХОББ и коронарна сърдечна болест, както и анамнеза за дългогодишна коксартроза, се представя с възпалителен синдром и бавно прогресираща анемия , подобрени след антибиотична терапия, и по-късно развитие на желязо-дефицитна анемия. Доказан сакроилиит след 2 костни биопсии. Въпреки, че беше без гастроинтестинални нарушения, бе проведена колоноскопия и установена болест на Crohn. Дискусия: 1) Болест на Crohn със ставно ангажиране (артрит при възпалително

заболяване на червата); 2) костни метастази от мезотелиома; 3) туберкулоза (на основание хистологични доказателства за костни грануломи, анамнеза за минало белодробно заболяване и хистологични данни за интестинална туберкулоза). По-късно пациентът съобщи за прием на НСПВС в продължение на около 2 години. Въпреки негативният тест, се започна антитуберкуозна (ТВ) терапия. Заключениета при ревизия на биопсичните проби варираха от болест на Crohn, улцерозен колит, туберкулоза и исхемичен колит. Контролната колоноскопия показва цикатрикси в дебелото черво и няколко малки ерозии. Започна се лечение с Methotrexate, въпреки риск от рецидив на мезотелиома. Метотрексатът предизвика лимфопения и бе преустановен. Подкожното приложение на ниска доза интерлевкин-2 постепенно нормализира кръвните клетки и статусът на пациента беше под контрол в продължение на 3 години.

**Ключови думи:** Мезотелиома, интерлевкин-2, метотрексат, сакроилиит, анемия, хистология на дебело черво.

### **Abstract**

One very well known to us 70-year-old patient with successful intralesional experimental therapy with interleukin-2 for abdominal mesothelioma (published in 2001) and local recurrence 14 years later, COPD and coronary heart disease, as well as with history of coxarthrosis for several years, was presented to us with an inflammatory syndrome and a slowly progressive anemia improved after the antibiotic treatment, and later development of real iron deficiency anemia. A sacroiliitis was proven by two bone histologies. Although the patient was without gastrointestinal disorders, a colonoscopy was performed and Crohn's disease was established. We discussed: 1) Crohn's disease with involvement of the joint; 2) bone metastasis from mesothelioma; 3) tuberculosis (based on histological evidence of bone granulomas, history of old pulmonary disease, and histology data of intestinal tuberculosis). Later the patient reported intake of NSAIDs for about two years. Despite the negative test, antituberculous (TB) medication was initiated. The conclusions from reviews of the biopsy samples varied from Crohn's disease, ulcerative colitis, tuberculosis to ischemic colitis. Control colonoscopy revealed cicatrices in the large bowel and few small erosions. We applied Methotrexate, despite the risk of recurrence of the mesothelioma.



Methotrexate caused an expected lymphopenia. The subcutaneous interleukin-2 in low doses gradually normalized blood cell count and the status has been in control for 3 years.

**Keywords:** Mesothelioma, interleukin-2, methotrexate, sacroiliitis, anemia, colon histology.

### **С. Публикации в НЕ реферирани списания с научно рецензиране**

#### **1. Маринчев, Л., & Кирилова, М. (2015). Ваксини и ревматични заболявания.**

*Medical Magazine*, (16), 62-66. ISSN: 1314-9709

#### **Резюме**

Пациентите с хронични автоимунни ревматични заболявания (ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес и различните видове васкулити) имат два пъти по-висок риск от развитие на инфекции в сравнение със здравата популация. Този повишен риск е, от една страна, в резултат на основното заболяване, а от друга – в резултат от имunosупресивната терапия, която болните провеждат. Това поставя следните въпроси: Ваксините могат ли да бъдат безопасна алтернатива за превенция, или са рисков фактор за влошаване на основното заболяване? Какъв е имунният отговор към ваксините при имунокомпрометираните болни? Най-подходящото време за прилагане на ваксини за постигане на оптимален резултат е преди започване на имуно-модулиращата и имunosупресивната терапия, въпреки че това невинаги е възможно. Повечето рутинни ваксини трябва и могат да се прилагат на пациентите с ревматични заболявания в съответствие с имунизационния календар на съответната държава въпреки имunosупресивната терапия. Изключение правят живите ваксини, които е препоръчително да се избягват, а когато е необходимо, да се прилагат задължително преди започване на имуномодулиращото лечение. Ваксината срещу херпес зостер е безопасна при пациенти на терапия с МТХ, Азатиоприн или умерена доза КС. Ако се налага на пациент на имunosупресивна терапия да се прилага жива вирусна ваксина, няма достатъчно база данни колко време пациентът трябва да преустанови съответната имunosупресивна терапия, преди да бъде приложена ваксината. Отговорите на тези въпроси заемат важно място в медицинската практика.

## **Abstract**

Patients with chronic autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and vasculitides) are two times more susceptible to infections compared to healthy population, as a result of the disease itself, and immunosuppressive therapy on the other hand. This reveals the following questions: Are the vaccines safe alternative for prevention of infectious diseases, or they are risk factor for worsening the rheumatic disease? What is the immune response to vaccines in immunocompromised patients? The exact period for vaccination with optimal results is prior to initiation of immunosuppressive therapy, although it is not always possible. Most of the vaccines must be applied with reference to immunization calendar in a given country. An exclusion are live vaccines, which are not allowed in autoimmune rheumatic diseases. Herpes Zoster vaccine is safe in patients treated with Methotrexate, Azathioprine or low dose corticosteroids. If it is necessary to apply a live vaccine in patient with immunosuppressive therapy, it is not known how long the patient must stop immunosuppressive therapy before vaccination. Answers to these questions are very important for medical practice.

**2. Маринчев, Л., & Кирилова, М. ( 2015 ). Подагра. Нова ера в лечението на древната болест. *Medical Magazine*, (13), 28-33. ISSN: 1314- 9709**

## **Резюме**

Подаграта е системно заболяване в резултат на нарушение на пуриновия метаболизъм, което засяга средно 1-2% от населението от мъжки пол в западните страни. Честотата ѝ варира от 0.03% (Нигерия) до 15.2% (аборигените в Пасифика и Австралия) в зависимост от пола и географския район. Тя е най-честото възпалително ставно заболяване, засягащо 1 или повече стави при мъжете над 40 години. Повечето болни имат първична подагра, което означава липса на подлежащо заболяване, водещо до хиперурикемия. В 10% от случаите първичната подагра се дължи на свръхпродукция на пикочна киселина (първична метаболитна подагра). В останалите 90% причината е хипоекскреция на пикочната киселина – първична бъбречна подагра, която е вследствие на генетичен полиморфизъм на няколко гена, които играят роля в уратния бъбречен транспорт на пикочната киселина (SLC2A9, ABCG2, SLC17A3, и SLC22A12). Хората не синтезират ензима уратоксидаза (уриказата), поради мутация на гена, кодиращ този ензим, който превръща пикочната киселина в разтворимия алантоин. Пикочната киселина е слаба органична киселина, която

съществува в йониизирана форма ( уратен йон при рН >5.75) и като нейониизирана форма при по-ниско ниво на рН. Така уратната форма превалира във всички екстрацелуларни течности, включително серума, където рН е 7.4. В урината, където рН е кисело, превалира нейониизираната форма. Когато е налице състояние на свръхпродукция или хипоекскреция, серумната уратна концентрация надвишава границата на разтворимост (>404  $\mu\text{mol/l}$ ), в резултат на което възниква уратна хиперсатурация на серума и другите екстрацелуларни течности. Това състояние, известно като хиперурикемия, определя риска от отлагания на кристали мононатриев урат (МНУ) в тъканите от свръхнаситените екстрацелуларни течности и поява на подагрозни пристъпи. Урико-понижаващата терапия е показана при следните състояния: рецидивиращи кризи (повече от 2 за една година), артропатия, наличие на тофи, уратна литиаза. Лечението включва урикостатични средства, които намаляват продукцията на пикочна киселина, урикозурици, които увеличават бъбречната екскреция и уриколитици - метаболлизират пикочната киселина до разтворимия алантоин. Терапевтичната цел е предотвратяване на образуването на кристали МНУ чрез достигане на таргетно ниво на пикочната киселина 300-360  $\mu\text{mol/l}$ . Показанията за урико-понижаваща терапия са според насоките на EULAR /ACR (2012).

### **Abstract**

Gout is a systemic joint disease as a result of disturbance of purine metabolism. It affects 1-2% of the male population in western countries. The prevalence is between 0.03% in Nigeria and 15.2% in aborigin populations in Asia and Australia. Gout is most frequent inflammatory joint diseases in men over 40 years of age. Most of the patients have primary gout, which means that there is no underlying disease, leading to hyperuricemia. In 10% of patients primary gout is a result of hyperproduction of uric acid. The remaining 90% are underexcretors – primary renal gout. Hypoexcretion of uric acid is a result of mutation of several genes, which play a role in urate renal transport ( SLC2A9, ABCG2, SLC17A3, и SLC22A12). In humans there the enzyme uricase (transforms uric acid into soluble allantoin) absents, because of mutation in the gene encoding this enzyme. The uric acid is weak organic acid. In the serum and extracellular fluids it is ionized as urate ion (pH = 7.4), in urine (pH  $\leq$  5.75) it is as non-ionized form. In hyperproduction or underexcretion the serum uric acid concentration is over upper limit of solubility (> 404  $\mu\text{mol/l}$ ), as a result there is hypersaturation of the serum and other extracellular fluids. This condition is known as hyperuricemia, and determines a risk of gouty crises. The treatment of gout includes two

stages: treatment of crisis (acute arthritis) and treatment of hyperuricemia (the period between the crises, or intercritical gout). The acute gout is treated successfully with NSARs and/or corticosteroids (systemically and locally). Urate lowering therapy (ULT) is applied in intercritical period; in frequent crises (> 2 for one year), gout arthropathy, presence of tophi, nephrolithiasis. Treatment includes uric inhibitors, uric eliminators and uricolitics, The aim is to achieve therapeutic target of serum uric acid level  $\leq 360-380 \mu\text{mol/l}$ . Indications for ULT are according to the guideline of EULAR/ACR (2012)