

РЕЗЮМЕТА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ НА ДОЦ. Д-Р СЕВДАЛИНА ЛАМБОВА

I. А. ПУБЛИКАЦИИ В РЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ

1. Lambova SN. Comment on “The evaluation of nailfold capillaroscopy pattern in patients with fibromyalgia”. *Arch Rheumatol*. 2021; 36(4): 626–627.

Comment on “The evaluation of nailfold capillaroscopy pattern in patients with fibromyalgia”

Sevdalina Lambova 

¹Department of Propædeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

²Department of Rheumatology, MHAT Sveti Mina, Plovdiv Bulgaria

Scientific literature on capillaroscopic findings in primary fibromyalgia are scarce. Further analysis of microvascular changes may contribute to a better understanding of the disease pathogenesis. In 30 patients with primary fibromyalgia, Coskun Benlidayi et al.¹ observed significantly higher mean capillary loop diameter, higher number of micro-aneurysms, avascular areas, and neoangiogenic capillaries, compared to healthy controls. Together with the presence of non-specific changes, i.e., dilated capillaries, capillaroscopic features of microangiopathy were also detected, despite with a low frequency such as giant capillaries and avascular areas.¹

Raynaud's phenomenon (RP) associated with primary fibromyalgia is characterized by a benign course, absence of digital ulcers, and negative immunological tests. Therefore, RP in primary fibromyalgia better fits with the definition for primary RP. In our study, using quantitative analysis, higher capillary diameters and dilated capillaries were observed in patients with primary fibromyalgia (n=26, 65% with symptoms of RP), but without features of microangiopathy. Capillaroscopic findings were similar to those in primary RP. The difference between capillary diameters of the arterial and venous limb in

primary fibromyalgia versus healthy controls reached statistical significance, only for the patients who exhibited symptoms of RP.² In primary RP patients, a slight increase in the capillary diameters can be also observed.²⁻⁵ The mean capillary density in primary fibromyalgia patients (9 ± 1.1) was significantly lower compared to healthy individuals (10 ± 0.59 , $p < 0.05$), but avascular areas were not observed. Giant capillaries, hemorrhages, and neoangiogenic capillaries were not detected in primary fibromyalgia patients, either.²

Similarly, Morf et al.,⁶ in 10 patients with primary fibromyalgia, observed a significantly lower capillary number, more capillary dilatations, and irregular formations compared to healthy controls. Analogous are also the observations of Frödin et al.,⁷ who found no hemorrhages or avascular areas in 10 patients with primary fibromyalgia. Based on qualitative analysis of the capillaroscopic images, non-specific findings were detected, i.e., moderate enlargement of capillary loops, slight variations in caliber, and slight tortuosity.⁷

In primary fibromyalgia, using the definition *secondary RP* may lead to misapprehension. Characteristics of RP in primary fibromyalgia

patients are similar to those with primary RP² and, here, the term that better describes the clinical state is associated RP. On the contrary, *secondary RP* in the context of systemic rheumatic disease is associated with positive immunological tests, while capillaroscopic features of microangiopathy may be present or absent, depending on the underlying pathology and the degree of vascular damage.

Коментар относно “Оценка на капиляроскопската находка при пациенти с фибромиалгия”

Литературните данни относно капиляроскопските находки при първична фибромиалгия са оскъдни. Бъдещи проучвания относно микроваскуларни промени при заболяването може да допринесат за по-добро разбиране на патогенезата му. При 30 пациенти с първична фибромиалгия, Coskun Benlidayi и сътр. наблюдават значително по-широк среден диаметър на капилярната бримка, по-голям брой микроаневризми, аваскуларни зони и неоангиогенеза в сравнение със здрави контроли. Наред с наличието на неспецифични промени (дилатирани капиляри), се установяват и капиляроскопски данни за микроангиопатията като гигантски капиляри и аваскуларни зони. Феноменът на Raynaud (ФР) при първичната фибромиалгия се характеризира с доброкачествен ход, липса на дигитални улцерации и отрицателни имунологични тестове. В тази връзка ФР при първична фибромиалгия е по-близък до определението за първичен ФР. В собствено проучване при 26 болни с първична фибромиалгия (65% със симптоми на ФР), при използването на количествен анализ се установи наличие на дилатирани капиляри, но без данни за микроангиопатия. Капиляроскопските находки бяха подобни на тези при първичен ФР. Капилярните диаметри на артериалното и венозното рамо при първична фибромиалгия бяха значително по-широки в сравнение със здрави контроли само при случаите със симптоми на ФР. При пациенти с първичен ФР също се установява леко увеличение на капилярните диаметри. Средната капилярна плътност при първична фибромиалгия (9 ± 1.1) бе значително по-ниска в сравнение със здрави лица (10 ± 0.59 , $p < 0.05$), но не се установяват аваскуларни зони. Гигантски капиляри, хеморагии и неоангиогенеза не се наблюдават при болни с първична фибромиалгия. Сходни са и резултатите на Morf и съавт. при 10 пациенти с първична фибромиалгия, които установяват значително по-нисък брой капиляри, повече капилярни разширения капиляри с неправилна форма в сравнение със здрави контроли. Аналогични са и

наблюденията на Grödin и сътр., които не откриват хеморагии или аваскуларни зони при 10 пациенти с първична фибромиалгия. При проведения качествен анализ на капиляроскопските изображения са наблюдавани неспецифични находки с наличие на умерено разширение на капилярните бримки, леки вариации в диаметъра и нагънати капиляри. При първична фибромиалгия, използването на термина вторичен ФР може да доведе до погрешна интерпретация. Характеристиките на пациентите с първична фибромиалгия са по-близки до тези на първичния ФР, така че терминът, който по-добре описва находката е асоцииран с фибромиалгия ФР. От друга страна, вторичният ФР в контекста на системно ревматично заболяване е свързан с положителни имунологични тестове, а капиляроскопските признаци за микроангиопатията може да присъстват или да липсват в зависимост от подлежащата патология и степента на съдовата увреда.

2. Belenska-Todorova L, Lambova SN, Stoyanova S, Georgieva E, Batsalova T, Moten D, Kolchakova D, Dzhambazov B. Disease-modifying potential of metformin and alendronate in an experimental mouse model of osteoarthritis. *Biomedicines*. 2021; 9(8):1017.

Article

Disease-Modifying Potential of Metformin and Alendronate in an Experimental Mouse Model of Osteoarthritis

Lyudmila Belenska-Todorova ¹, Sevdalina Nikolova Lambova ^{2,3}, Stela Stoyanova ⁴, Elenka Georgieva ⁴, Tsvetelina Batsalova ⁴, Dzhemal Moten ⁴, Desislava Kolchakova ⁴ and Balik Dzhambazov ^{4,*}

¹ Faculty of Medicine, Sofia University "St. Kliment Ohridski", 1407 Sofia, Bulgaria; lbelenska@uni-sofia.bg

² Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria; sevdalina_n@abv.bg

³ Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", 4000 Plovdiv, Bulgaria

⁴ Department of Developmental Biology, Plovdiv University "Paisii Hilendarski", 4000 Plovdiv, Bulgaria; stela.stoyanova@uni-plovdiv.bg (S.S.); elenkageorgieva@uni-plovdiv.bg (E.G.); tsvetelina@uni-plovdiv.bg (T.B.); moten@uni-plovdiv.bg (D.M.); kolchakova@uni-plovdiv.bg (D.K.)

* Correspondence: balik@uni-plovdiv.bg

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disease causing progressive damages of the cartilage and subchondral bone, synovial inflammation, and severe pain. Despite the complex pathomorphological changes that occur in OA, the approach to different forms of OA is standardized. The global results from pharmacological treatment are not satisfactory. Hence, this study aimed to explore the effects of metformin, alendronate, and their combination on OA development and progression in mice with collagenase-induced osteoarthritis (CIOA). Female ICR (CD-2) mice were randomized to five groups: control group, CIOA untreated, CIOA + metformin, CIOA + alendronate, and CIOA + metformin + alendronate. OA was induced by the intra-articular (i.a.) injection of collagenase. OA phenotype was analyzed by flow cytometry (bone marrow cell differentiation), ELISA (serum levels of the adipokines leptin and resistin), and histology (pathological changes of the knee joint). Treatment with metformin, alendronate, or their combination inhibited the expression of RANK and RANKL on osteoblasts and osteoclasts obtained by ex vivo cultivation of bone marrow cells in mineralization or osteoclastogenic media. In addition, metformin treatment was effective for the attenuation of fibroblast differentiation, but not of mesenchymal stem cells (MSCs), while alendronate had an opposite effect. The combination of metformin and alendronate had a suppressive effect on both MSCs and fibroblasts differentiation. Treatment with metformin, alendronate, and their combination decreased serum concentrations of leptin and resistin in the chronic phase of arthritis. The histopathological examination showed that compared with the untreated CIOA group (OA score 9), the groups treated with metformin (OA score 4) or alendronate (OA score 6) had lower scores for cartilage changes. Metformin combined with alendronate significantly decreased the degree of cartilage degeneration (OA score 2), suggesting that this combination might be a useful approach for the treatment of OA patients.

Болесто-модифициращ потенциал на метформин и алендронат при експериментален миши модел на остеоартроза

Остеоартрозата (ОА) е най-честото дегенеративно ставно заболяване, което причинява прогресивно увреждане на хрущяла и субхондралната кост, синовиално възпаление и болка. Въпреки комплексните патоморфологични промени, настъпващи при ОА, подходът към различните форми на ОА е стандартизиран. Резултатите от

фармакологичното лечение са незадоволителни. Настоящото проучване има за цел да оцени ефектите на метформин, алендронат и тяхната комбинация върху развитието и прогресията на ОА при миши модел с колагеназа-индуцирана ОА (КИОА). Женски мишки ICR (CD-2) бяха рандомизирани в пет групи: контролна група, група с КИОА без лечение, КИОА + метформин, КИОА + алендронат и КИОА + метформин + алендронат. ОА бе индуцирана посредством вътреставно инжектиране на колагеназа. Фенотипът на ОА се анализира чрез флоуцитометрия (диференциация на клетки от костен мозък), измерване с ELISA (серумни нива на адипокините лептин и резистин) и хистологично изследване (патологични промени в колянна става). Лечението с метформин, алендронат или тяхната комбинация инхибира експресия на RANK и RANKL върху остеобласти и остеокласти, получени чрез *ex vivo* култивиране на клетки от костен мозък в минерализационна или остеокластогенна среда. В допълнение, лечението с метформин беше ефективно за потискане на диференциацията на фибробласти, но не и на мезенхимни стволови клетки (МСК), докато алендронат има обратен ефект. Комбинацията от метформин и алендронат има супресивен ефект както върху диференциацията на МСК, така и върху фибробластите. Лечение с метформин, алендронат, и тяхната комбинация намалява серумните концентрации на лептин и резистин в хроничната фаза на ОА. Хистологичното изследване показва, че в сравнение с нелекуваната група мишки с КИОА (ОА скор 9), групите, лекувани с метформин (ОА скор 4) или алендронат (ОА скор 6), са имали по-лека степен на промени в хрущяла. Метформин в комбинация с алендронат значително намалява степента на дегенерация на хрущяла (ОА скор 2), което предполага, че тази комбинация може да бъде ефективен подход за лечение на пациенти с ОА.

3. Lambova SN, Batsalova T, Moten D, Stoyanova S, Georgieva E, Belenska-Todorova L, Kolchakova D, Dzhabazov B. Serum leptin and resistin levels in knee osteoarthritis—clinical and radiologic links: Towards precise definition of metabolic type knee osteoarthritis. *Biomedicines*. 2021; 9(8):1019.

Article

Serum Leptin and Resistin Levels in Knee Osteoarthritis—Clinical and Radiologic Links: Towards Precise Definition of Metabolic Type Knee Osteoarthritis

Sevdalina Nikolova Lambova^{1,2,*}, Tsvetelina Batsalova³, Dzhemal Moten³, Stela Stoyanova³, Elenka Georgieva³, Lyudmila Belenska-Todorova⁴, Desislava Kolchakova³ and Balik Dzhabazov³

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria

² Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", 4000 Plovdiv, Bulgaria

³ Department of Developmental Biology, Plovdiv University, Paisii Hilendarski, 4000 Plovdiv, Bulgaria; tsvetelina@uni-plovdiv.bg (T.B.); moten@uni-plovdiv.bg (D.M.); stela.stoyanova@uni-plovdiv.bg (S.S.); elenkageorgieva@uni-plovdiv.bg (E.G.); kolchakova@uni-plovdiv.bg (D.K.); balik@uni-plovdiv.bg (B.D.)

⁴ Faculty of Medicine, Sofia University, St. Kliment Ohridski, 1407 Sofia, Bulgaria; lbelenska@uni-sofia.bg

* Correspondence: sevdalina_n@abv.bg

Abstract: Obesity is considered a major risk factor for the development and progression of knee osteoarthritis (OA). Apart from the mechanical effect of obesity via increase in mechanical overload of weight-bearing joints, an association with hand OA has been observed. There has been increasing interest in the role of adipokines in the pathogenesis of OA in the recent years. It has been suggested that their systemic effects link obesity and OA. In this regard, the aim of the current study was measurement and analysis of serum levels of leptin and resistin in patients with knee OA with different body mass index (BMI). Seventy-three patients with primary symptomatic knee OA at the age between 35 and 87 years (mean age 66 years) were included in the study (67 women and 6 men). The patients were from 2nd to 4th radiographic stage according to Kellgren–Lawrence scale. 43 patients were with concomitant obesity (BMI ≥ 30 kg/m², mean values 38.34 ± 8.20) and 30 patients with BMI < 30 kg/m² (mean values 25.07 ± 2.95). Eleven individuals with different BMIs, including cases with obesity but without radiographic knee OA, were examined as a control group. Serum levels of leptin and resistin were measured via ELISA method. In patients with knee OA and BMI ≥ 30 kg/m², serum levels of leptin (39.546 ± 12.918 ng/mL) were significantly higher as compared with healthy individuals (15.832 ± 16.531 ng/mL, $p < 0.05$) and the patients with low BMI ($p < 0.05$). In patients with BMI < 30 kg/m² the levels of leptin (13.010 ± 10.94 ng/mL) did not differ significantly from the respective values in the control group ($p = 0.48$). Serum levels of resistin were also higher in knee OA patients in comparison with healthy controls, but the difference was statistically significant only for patients with high BMI (2.452 ± 1.002 ng/mL in the group with BMI ≥ 30 kg/m²; 2.401 ± 1.441 ng/mL in patients with BMI < 30 kg/m²; 1.610 ± 1.001 ng/mL in the control group, $p < 0.05$). A correlation was found between the serum levels of leptin and radiographic stage of OA, i.e., higher leptin levels were present in the more advanced 3rd and 4th radiographic stage, while for resistin a correlation was observed in the patient subgroup with BMI < 30 kg/m². Serum leptin and resistin levels and clinical characteristics were analyzed in patients with different clinical forms of OA. Novel clinical correlations have been found in the current study in patients with isolated knee OA vs. cases with presence of other disease localizations. It has been observed that patients with isolated knee OA were significantly younger and had higher BMI as compared with cases in whom OA is combined with other localizations i.e., spondyloarthritis \pm presence of hip OA and with generalized OA. This supports the hypothesis that presence of obesity promotes earlier development of knee OA as an isolated localization of the disease in younger patients before appearance of osteoarthritic changes at other sites. The levels of leptin and resistin in isolated knee OA were also higher. Serum levels of leptin and resistin in combination with patients' clinical characteristics suggest existence of different clinical and laboratory profile through which more precise definition of metabolic phenotype of knee OA would be possible. Considering the fact that obesity is a modifiable

risk factor that has an impact on progression of knee OA, different approaches to influence obesity may offer potential for future disease-modifying therapeutic interventions.

Серумни нива на лептин и резистин при остеоартроза на коленни стави – клинични и рентгенологични асоциации: Към прецизната дефиниция на метаболитен тип остеоартроза на коленни стави

Затлъстяването се счита за основен рисков фактор за развитието и прогресията на остеоартроза (ОА) на коленни стави. Освен механичния ефект на затлъстяването чрез увеличаване на биомеханичното натоварване на носещите стави, се установява и асоциация с ОА на ръка. Нараства интересът към ролята на адипокините в патогенезата на ОА през последните години. Предполага се, че имат системни ефекти, които са свързващо звено между затлъстяването и ОА. В тази връзка целта на настоящото изследване бе измерване и анализ на серумните нива на адипокините лептин и резистин при пациенти с ОА на коленни стави с различен body mass index (BMI). 73 пациенти с първична симптоматична ОА на коленни стави, на възраст между 35 и 87 години (средна възраст 66 години) са включени в проучването (67 жени и 6 мъже). Пациентите са от 2-ри до 4-ти рентгенологичен стадий по скалата на Kellgren–Lawrence. 43 болни са с придружаващо затлъстяване ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, средни стойности 38.34 ± 8.20) и 30 - с $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ (средни стойности 25.07 ± 2.95). 11 лица с различен BMI, включително случаи със затлъстяване, но без рентгенографски данни за ОА бяха изследвани като контролна група. Серумните нива на лептин и резистин са измерени чрез метода ELISA. При пациенти с ОА на коленни стави и $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, серумните нива на лептин ($39.546 \pm 12.918 \text{ ng/mL}$) бяха значително по-високи като в сравнение със здрави лица ($15.832 \pm 16.531 \text{ ng/mL}$, $p < 0.05$) и пациенти с нисък BMI ($p < 0.05$). При болни с $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ нивата на лептин ($13.010 \pm 10.94 \text{ ng/mL}$) не се различаваха значително от съответните стойности в контролната група ($p = 0.48$). Серумните нива на резистин също бяха по-високи при пациенти с ОА на коленни стави в сравнение със здрави контроли, но разликата бе статистически значима само при пациенти с висок BMI ($2.452 \pm 1.002 \text{ ng/mL}$ в групата с $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$; $2.401 \pm 1.441 \text{ ng/mL}$ при пациенти с $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$; $1.610 \pm 1.001 \text{ ng/mL}$ в контролна група, $p < 0.05$). Установена бе корелация между серумните нива на лептин и рентгенологичния стадий на ОА, т.е. по-високи нива на лептин бяха налице в по-напредналия 3-ти и 4-ти рентгенов

стадий, докато за резистин се наблюдава корелация в подгрупата пациенти с ВМІ $< 30 \text{ kg/m}^2$. Серумните нива на лептин и резистин и клиничните характеристики бяха анализирани при пациенти с различни клинични форми на ОА. В настоящото проучване се установиха нови клинични наблюдения при пациенти с изолирана ОА на коленни стави спрямо случаи с наличие на други локализации на заболяването. Установи се, че пациентите с изолирана ОА на коленни стави са значително по-млади и имат по-висок ВМІ в сравнение със случаите, при които ОА се комбинира с други локализации, в т.ч. спондилоартроза \pm ОА на тазобедрени стави и случаите с генерализирана ОА. Това подкрепя хипотезата, че наличието на затлъстяване стимулира по-ранно развитие на ОА на коленни стави като изолирана локализация на заболяването при по-млади пациенти, преди появата на ОА с друга локализация. Намерени бяха и по-високи нива на лептин и резистин при изолирана ОА на коленни стави. Серумни нива на лептин и резистин в комбинация с клиничните данни предполагат наличието на различни клинични и лабораторни характеристики, чрез които може да се дефинира метаболитен фенотип на ОА на коленни стави. Като се има предвид факта, че затлъстяването е модифицируем рисков фактор, който оказва влияние върху прогресията на ОА на коленни стави, различни подходи за повлияването му може да предложат възможности за бъдещи болесто-модифициращи терапевтични интервенции при ОА.

4. Lambova SN. Scleroderma-like capillaroscopic pattern in SLE is not a sign of overlap syndrome in both adults and children. *Lupus Sci Med.* 2022; 9(1), e000749.

Scleroderma-like capillaroscopic pattern in SLE is not a sign of overlap syndrome in both adults and children

Sevdalina Nikolova Lambova

Nailfold capillaroscopy is a non-invasive imaging technique for morphological assessment of capillaries in the nailfold area and represents a key method for differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon (RP) in rheumatic diseases. 'Scleroderma'-type microangiopathy is a reference pattern in rheumatology. It is accepted as a diagnostic criterion in systemic sclerosis (SSc) and is characterised by the presence of giant capillaries, haemorrhages and devascularisation.¹ Although a 'scleroderma' pattern is prevalent in SSc (70%–90%)^{2,3} and dermatomyositis (63%–89%),⁴ it may also be observed less frequently in other rheumatic diseases such as SLE and rheumatoid arthritis without features of overlap syndrome.⁵ Ten years ago, it was proposed that 'scleroderma-like' capillaroscopic changes in SLE are a hint of subclinical overlap with SSc associated with anti-RNP antibody in adults and children.^{6–8} The first report questioning the association between 'scleroderma-like' capillaroscopic changes in SLE and overlap syndrome with SSc with anti-RNP antibody positivity in the adult patient population was published in 2013.⁹ The frequency of 'scleroderma-like' microangiopathy in the group under study was 13.3% and it presented with symptoms of secondary RP in all patients as well as with signs of vasculitis of digital vessels in half of the cases.⁹ Later on van Roon *et al* reported similar results about the presence of 'scleroderma-like' capillaroscopic changes with a frequency of 17% without overlap with SSc and without significant clinical differences compared with patients with SLE without a 'scleroderma-like' pattern.¹⁰ Notably, an association between 'scleroderma-like' microangiopathy and cutaneous digital lesions in adjacent areas was reported in patients with SLE and cutaneous lupus erythematosus (CLE) with digital skin involvement.^{9,11,12}

Recently published reports by Schonberg-Mcinema *et al* also revealed the presence of a 'scleroderma-like' capillaroscopic pattern in patients with childhood-onset SLE without overlap with SSc and without anti-RNP antibody positivity.^{13,14} Out of 41 patients with SLE with disease onset <18 years, a 'scleroderma-like' pattern was observed in 17.1% (7/41) of the cases without SSc-associated symptoms. Positivity of anti-RNP antibodies was not different in patients with and without a 'scleroderma-like' capillaroscopic pattern.¹⁴ In a longitudinal study of 53 patients with childhood-onset SLE, a similar frequency of 'scleroderma-like' pattern was reported (18.9%). However, there was no association of the capillary pattern with disease activity and RP, though anti-RNP antibodies were detected significantly more frequently in patients with 'scleroderma-like' changes. During a 5-year follow-up after disease onset, patients with a 'scleroderma-like' pattern did not develop SSc symptoms, but more than half of them presented with SLE-related irreversible disease damage that could not be predicted by SLEDAI (SLE Disease Activity Index) at diagnosis or during the follow-up.¹³ These observations indicate that scleroderma-like microangiopathy could be observed in both children and adults without the presence of overlap syndrome with SSc and without association with anti-RNP antibody.^{5,9,10}

To sum up, a 'scleroderma-like' pattern is a relatively non-specific morphological finding that could be found in different rheumatic diseases other than SSc and SSc-associated overlap syndromes (eg, SLE in adults and children, dermatomyositis, rheumatoid arthritis).^{5,9,10,13,14} Additionally, it could be observed in CLE as a local skin pathology without evidence of systemic vasculopathy. Interpretation of the diagnostic and prognostic significance of 'scleroderma-like' microangiopathy should consider the overall

context. Further studies of the discriminating features of microangiopathy in SSc and SLE in terms of evolution of microvascular pathology and staging are warranted.

Склеродермо-подобния тип капиляроскопски промени при системен лупус еритематозус не е признак на припокриващ синдром при възрастни и деца

Капиляроскопията на нокътната гънка е неинвазивен образен метод за морфологична оценка на капиляри в зоната на нокътната гънка и представлява ключов метод за диференциране на първичен от вторичен феномен на Raynaud (ФР) при ревматични заболявания. „Склеродермният“ тип микроангиопатия референтна в ревматологията. Утвърдена е като а диагностичен критерий за прогресивна системна склероза (ПСС) и се характеризира с наличието на гигантски капиляри, хеморагии и деваскуларизация. Въпреки че „склеродермният“ тип микроангиопатия е с най-висока честота при ПСС (70%–90%) и дерматомиозит (63%–89%), може също да се наблюдава по-рядко и при други ревматични заболявания като системен лупус еритематозус (СЛЕ) и ревматоиден артрит без данни за синдром на припокриване. Преди десетилетие, в ревматологията бе утвърдено като схващане, че "склеродермо-подобния" тип капиляроскопски промени при СЛЕ е признак за субклинично припокриване с ПСС и с положително анти-RNP антитяло при възрастни и деца. През 2013г. в собствено проучване за първи път бе публикувано наблюдението относно наличието на „склеродермо-подобен“ капиляроскопски промени при болни със СЛЕ, без данни за синдром на припокриване и без положително анти-RNP антитяло. "Склеродермо-подобен" тип микроангиопатия бе наблюдавана при 13.3% от болните като при всички случаи бяха налице симптоми на вторичен ФР, а при половината – също и данни за васкулит на пръстите на ръцете. По-късно van Rooij и съавт. съобщават също за наличието на „склеродермо-подобни“ капиляроскопски промени с честота от 17% при болни със СЛЕ без припокриване с ПСС и без значителни разлики в клиничните характеристики в сравнение със случаите без „склеродермо-подобен“ тип капиляроскопска картина. Интересен е фактът, че е наблюдавана връзка между „склеродермо-подобния“ тип микроангиопатия и наличието на кожни лезии по пръстите на ръцете при болни с кожен лупус и със СЛЕ. В новите проучвания на Schonenberg-Meinema и сътр. също е регистрирано наличие на „склеродермо-подобен“ тип капиляроскопски

промени при пациенти със СЛЕ в детска възраст без припокриване с ПСС и без положително анти-RNP антитяло. При 41 пациенти със СЛЕ с начало на заболяването <18 години, “склеродермо-подобен” тип капиляроскопска картина е наблюдавана при 17.1% (7/41) от случаите, но без симптоми характерни за ПСС. Честотата на положителната проба за анти-RNP антитяло не се е различавала значително при пациенти със и без “склеродермо-подобен” тип капиляроскопски промени. В лонгитудинално проучване при 53 пациенти със СЛЕ с начало в детска възраст е установена подобна честота на “склеродермо-подобния” тип капиляроскопска картина (18.9%). Не е намерена асоциация на капиляроскопската картина с активността на заболяването и ФР, въпреки че анти-RNP антитела са били налице значително по-често при пациенти със “склеродермо-подобен” тип капиляроскопска картина. По време на 5-годишно проследяване след началото на заболяването, пациенти със „склеродермо-подобен“ тип микроангиопатия не са развили симптоми на ПСС, но повече от половината от тях са развили необратими, свързани със СЛЕ болестни увреждания, които не могат да бъдат предвидени от SLEDAI индекса (SLE Disease Activity Index) при диагнозата или по време на проследяване. Тези наблюденията показват, че “склеродермо-подобния” тип микроангиопатия може да се наблюдава и при възрастни, и при без наличие на синдром на припокриване с ПСС и без асоциация с анти-RNP антитяло. В заключение, “склеродермо-подобният” тип капиляроскопска картина е относително неспецифична морфологична находка, която може да се установи при ревматични заболявания, различни от ПСС и синдроми на припокриване, в т.ч. СЛЕ при възрастни и деца, дерматомиозит, ревматоиден артрит. Освен това може да се наблюдава при кожен лупус с кожни лезии по пръстите на ръцете, без данни за системно съдово ангажиране. Интерпретацията на диагностичното и прогностичното значение на “склеродермо-подобния” тип капиляроскопска картина трябва да се реализира в цялостен контекст. Нужни са бъдещи проучвания на отличителните характеристики на микроангиопатията при ПСС и СЛЕ по отношение на еволюцията на микроваскуларна патология и стадиране на находките.

5. Lambova SN, Kurteva EK, Dzhambazova SS, Vasilev GH, Kyurkchiev DS, Geneva-Popova MG. Capillaroscopy and Immunological Profile in Systemic Sclerosis. *Life (Basel)*. 2022; 12(4):498.

Article

Capillaroscopy and Immunological Profile in Systemic Sclerosis

Sevdalina Nikolova Lambova ^{1,2,*}, Ekaterina Krasimirova Kurteva ^{3,4}, Sanie Syuleymanova Dzhambazova ^{1,5}, Georgi Hristov Vasilev ³, Dobroslav Stanimirov Kyurkchiev ^{3,4} and Mariela Gencheva Geneva-Popova ^{1,5}

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria; sari_dj@abv.bg (S.S.D.); genevapopova@yahoo.com (M.G.G.-P.)

² Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", 4000 Plovdiv, Bulgaria

³ Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital "St. Ivan Rilski", 1431 Sofia, Bulgaria; katrinkrasimirova@gmail.com (E.K.K.); georghristovvasilev1991@gmail.com (G.H.V.); dsk666@gmail.com (D.S.K.)

⁴ Department of Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria

⁵ Clinic in Rheumatology, UMHAT "Sveti Georgi", 4000 Plovdiv, Bulgaria

* Correspondence: sevdalina_n@abv.bg

Abstract: Introduction: Data on the associations between capillaroscopic changes and diagnostic systemic-sclerosis (SSc)-related antibodies are scarce. Presence of such correlation would improve current knowledge about the disease's pathogenesis by revealing the mechanisms of microangiopathy. The microvascular pathology of SSc is a hallmark of the disease, and immunological abnormalities probably contribute to its development. Patients and methods: 19 patients with definite diagnosis of SSc were included in the current pilot study; 16 had limited and 3 had diffuse cutaneous involvement; their mean age was 51.56 ± 15.07 years. All patients exhibited symptoms of Raynaud's phenomenon of the fingers. A "scleroderma" type capillaroscopic pattern was classified according to the staging suggested by Cutolo et al. (2000): "early", "active" or "late" phase. In the presence of different degrees of capillaroscopic changes in different fingers, the most-advanced microvascular pathology was chosen for classification. In cases without capillaroscopic features of microangiopathy, the findings were categorized as normal or nonspecific (dilated, tortuous capillaries, and/or hemorrhages). Indirect immunofluorescence on HEp-2 cells was performed as the gold-standard screening method for the detection of antinuclear autoantibodies (ANA), and determination of the immunofluorescent staining pattern (anti-cell pattern) was in accordance with the International Consensus on ANA Patterns. Scleroderma-associated autoantibodies in the patients' serum were assessed using line immunoblot assay for detection of autoantibodies to 13 scleroderma-associated autoantigens: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11/RNAP-III, RP155/RNAP-III, fibrillarin, NOR-90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, and Ro-52. Results: In 73.7% ($n = 14$) of the examined patients, "scleroderma" type capillaroscopic changes were found, and in 26.3% ($n = 5$), capillaroscopic features of microangiopathy were absent (nonspecific changes, $n = 3$; normal findings, $n = 2$). In SSc patients with positive anti-Scl-70 ($n = 7$) antibodies, significantly lower mean capillary density was observed along with a higher frequency of "active" and "late" phase capillaroscopic changes as compared to the anti-Scl-70-negative patients ($p < 0.05$). Anti-RNAP III-155 positive patients ($n = 4$) had significantly higher mean capillary density than anti-RNAP III-155 negative patients ($n = 15$). In three of the anti-RNAP III-155-positive cases, capillaroscopic features of microangiopathy were not detected, and in one case there was an "early" phase "scleroderma" pattern. Conclusion: In the current pilot study, the association between more advanced capillaroscopic changes and the presence of anti-Scl-70 autoantibodies was confirmed. As a novel observation, positive anti-RNAP III-155 antibodies were found in SSc patients with or without early microangiopathy. The question of associations between microvascular changes in SSc and other SSc-related autoantibodies requires further research.

Капиляроскопия и имунологичен профил при прогресивна системна склероза

Въведение: Данните относно асоциацията между капиляроскопските промени и диагностичните специфични за прогресивна системна склероза антитела (ПСС) са оскъдни. Изследвания по темата ще обогатят съвременните познания за патогенезата на заболяването, по-конкретно механизмите на микроангиопатията. Микроваскуларната патология при ПСС е отличителна особеност на склеродермията и вероятно имунологичните нарушения допринасят за нейното развитие.

Пациенти и методи: 19 пациенти със сигурна диагноза ПСС бяха включени в настоящото пилотно проучване; 16 – с ограничено и 3 с дифузно кожно ангажиране на средна възраст 51.56 ± 15.07 години. Всички пациенти са с прояви на симптоми на феномен на Raynaud на пръстите на ръцете.

Капиляроскопската картина „склеродермен“ тип бе класифицирана според стадиращата система на Cutolo и сътр. (2000) на „ранна“, „активна“ и „късна“ фаза. При наличие на различна степен на капиляроскопските промени на различни пръсти се регистрираха най-напредналите микроваскуларни промени. При липса на капиляроскопски признаци на микроангиопатия, находката бе дефинирана като нормална или неспецифични промени (дилатирани, нагънати капиляри, хеморагии). Скрининг за антинуклеарни автоантитела (АНА) бе проведен при използване на златния стандарт индиректна имуофлуоресценция върху HEp-2 клетки, а моделът на светене бе определен според Международния консенсус. Асоциирани със склеродермия автоантитела бяха изследвани с имуоблот тест за анализ на автоантитела към 13 антигена: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11/RNAP-III, RP155/RNAP-III, фибриларин, NOR-90, Th/To, PM-Scl100, PMScl75, Ku, PDGFR и Ro-52.

Резултати: При 73.7% (n=14) от изследваните пациенти се установи „склеродермен“ тип капиляроскопска картина, а при 26.3% (n=5) липсваха капиляроскопски данни за микроангиопатия (неспецифични промени, n=3; нормални находки, n=2). При болни с ПСС с положителни анти-Scl-70 антитела (n = 7), се регистрира значително по-ниска средна капилярна плътност и по-висока честота на "активна" и "късна" фаза капиляроскопски промени в сравнение със случаите с отрицателни анти-Scl-70 антитела (p <0.05). При болни

с положителни анти-РНК полимераза III-155 (n = 4) средната капилярна плътност бе значително по-висока в сравнените с отрицателните за анти-РНК полимераза III-155 антители (n = 15). В три от четирите случая с положителни анти-РНК полимераза III-155 антители, не се установиха капиляроскопски признаци за микроангиопатия, а в случай бе налице "ранна" фаза "склеродермен" тип микроангиопатия.

Заклучение: В настоящото пилотно проучване се потвърди наличието на асоциация между по-напредналите капиляроскопски промени и положителните анти-Scl-70 антители. Като ново наблюдение бе установено наличието на положителни анти-РНК полимераза III - 155 антители при пациенти с ПСС с ранна или без данни за микроангиопатия. Въпросът за асоциацията между микроваскуларните промени при ПСС и специфични за ПСС автоантитела се нуждае от допълнителни проучвания.



Editorial

Microangiopathy in Rheumatic Diseases

Sevdalina Nikolova Lambova^{1,2}

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria; sevdalina_n@abv.bg

² Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", 4002 Plovdiv, Bulgaria

Capillaries are part of the microcirculation, which consists of arterioles, capillaries, and venules and are the connecting link between the arterial and venous blood circulation. Although the microcirculation contains only 5% of the total blood volume, it performs key functions, including exchange of oxygen and metabolites, transport of nutrients and hormones, maintenance of the homeostasis of interstitial fluids, mediation of the functional activity of the immune system and hemostasis, and control of blood pressure. Skin microcirculation takes part in the process of thermoregulation. In cases of microvascular pathology, the tissue vitality is threatened [1,2]. The capillaries are covered by endothelial cells, whose amount in the human body is estimated to be over 720 g and the predominant part of this quantity (600 g) is the capillary endothelium [3]. The endothelium controls vascular tone via the production of vasodilators, vasoconstrictors, cytokines, and growth factors. The healthy endothelium prevents thrombus formation and takes part in the process of inflammation as well as in the healing process after traumatic damage, being a vector of angiogenesis, i.e., the formation of new blood vessels from the endothelial cells of pre-existing vessels [3,4].

Interestingly, skin capillaries in the nail fold area differ, with the unique anatomical feature of being located parallel to the skin surface. For this reason, they can be observed at capillaroscopic examination along their entire length. Moreover, morphological diagnostic changes in the nail fold capillaries could appear in the early stages of systemic rheumatic diseases with peripheral vascular syndrome. These phenomena make the capillaries in the nail fold area a "window" to the diagnosis of rheumatic diseases with peripheral vascular syndrome [5].

Raynaud's phenomenon (RP) is a common initial symptom in connective tissue diseases (CTDs). Differential diagnosis includes a broad spectrum of rheumatic and non-rheumatic disorders. Among rheumatic diseases RP is most frequent in patients with systemic sclerosis (SSc), in whom it could be found in 95% of cases. RP is also observed in 50% of patients with undifferentiated connective tissue disease, in 10–45% of those with systemic lupus erythematosus (SLE), in 33% of cases of primary Sjögren syndrome. Its prevalence in dermatomyositis/polymyositis is lower—20%, and in rheumatoid arthritis (RA) it is 10% [6].

In association with the high frequency of RP in SSc, capillaroscopic examination also reveals characteristic morphological changes, i.e., a "scleroderma"-type capillaroscopic pattern that is diagnostic for SSc in a clinical context. It is characterized by the presence of giant capillaries, microhemorrhages, devascularization, and capillary derangement [7], and could be found in the vast majority of patients with overt SSc (70–90%) [8,9]. Analogous capillaroscopic changes, i.e., "scleroderma-like" pattern, could also be observed with varying frequency in other rheumatic diseases, such as dermatomyositis (63–89%) [10], undifferentiated connective tissue disease (in approximately half of patients with RP) [11], and overlap syndromes, as well as in SLE (2–17%) [8,12–19] and RA (14–20.9%) [13,20–22]

Микроангиопатия при ревматични заболявания

Капилярите са част от микроциркулацията, която се състои от артериоли, капиляри, и венули и са свързващото звено между артериалното и венозното кръвообращение. Въпреки че микроциркулацията съдържа само 5% от общия кръвен обем, тя изпълнява ключови функции, включително обмен на кислород и метаболити, транспорт на хранителни вещества и хормони, поддържане на хомеостазата на интерстициалните течности, медиране на имунни процеси,

контрол на хемостазата и артериалното налягане. Микроциркулацията на кожата участва в процеса на терморегулация. В случаи на микроваскуларна патология, виталността на тъканите е застрашена. Капилярите са покрити от ендотелни клетки, чиито количеството в човешкото тяло се оценява на над 720 g и преобладаващата част от това количество (600 g) е капилярният ендотел. Ендотелът контролира съдовия тонус чрез производството на вазодилататори, вазоконстриктори, цитокини и растежни фактори. Здравият ендотел предотвратява тромбообразуването, участва и в процесите на възпаление, както и в тъканното възстановяване в отговор на травматично увреждане посредством процеса на ангиогенеза (образуването на нови кръвоносни съдове от ендотелните клетки на предшестващи съдове).

Интересно е, че кожните капиляри в областта на нокътните гънки се отличават с уникална анатомична особеност като са разположени успоредно на кожната повърхност. Поради това могат да се наблюдават при капиляроскопско изследване по цялата им дължина. Освен това морфологични диагностични промени в капилярите на нокътната гънка се появяват в ранните стадии на системни ревматични заболявания с периферно съдово ангажиране. Така капилярите в областта на нокътните гънки са своеобразен „прозорец“ към диагнозата на ревматични заболявания с периферен съдов синдром. Феноменът на Raynaud (ФР) е често срещан начален симптом при системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ). Диференциалната диагноза включва широк спектър от ревматични и неревматични заболявания. Сред ревматичните заболявания ФР се среща най-често при пациенти с прогресивна системна склероза (ПСС), при които може да се установи при 95% от случаите. ФР се наблюдава и при 50% от пациентите с недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, при 10–45% от болните със системен лупус еритематозус (СЛЕ), в 33% от случаите на първичен синдром на Sjögren. При дерматомиозит/полимиозит честотата е по-ниска 20%, и при ревматоиден артрит е около 10%. Във връзка с високата честота на ФР при ПСС, висока е честота и на характерната патологична "склеродермен" тип капиляроскопска картина, която е диагностична за ПСС в клиничен контекст. Характеризира се с наличието на гигантски капиляри, микрохеморагии, деваскуларизация и нарушение в подреждането, и се установява при по-голямата част от пациентите с изявена ПСС (70–90%). Аналогични капиляроскопски промени, т. нар. "склеродермо-подобен" тип може да се наблюдават с варираща

честота и при други ревматични заболявания, като дерматомиозит (63–89%), недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (при приблизително половината от пациентите с ФР), синдроми на припокриване, СЛЕ (2–17%) и ревматоиден артрит (14–20.9%).

7. Lambova SN. Pleiotropic Effects of Metformin in Osteoarthritis. *Life (Basel)*. 2023; 13(2): 437.

Review

Pleiotropic Effects of Metformin in Osteoarthritis

Sevdalina Nikolova Lambova ^{1,2}

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria; sevdalina_n@abv.bg

² Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", 4002 Plovdiv, Bulgaria

Abstract: The involvement of the knee joint is the most common localization of the pathological process in osteoarthritis (OA), which is associated with obesity in over 50% of the patients and is mediated by mechanical, inflammatory, and metabolic mechanisms. Obesity and the associated conditions (hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension) have been found to be risk factors for the development of knee OA, which has led to the emerging concept of the existence of a distinct phenotype, i.e., metabolic knee OA. Combined assessment of markers derived from dysfunctional adipose tissue, markers of bone and cartilage metabolism, as well as high-sensitivity inflammatory markers and imaging, might reveal prognostic signs for metabolic knee OA. Interestingly, it has been suggested that drugs used for the treatment of other components of the metabolic syndrome may also affect the clinical course and retard the progression of metabolic-associated knee OA. In this regard, significant amounts of new data are accumulating about the role of metformin—a drug, commonly used in clinical practice with suggested multiple pleiotropic effects. The aim of the current review is to analyze the current views about the potential pleiotropic effects of metformin in OA. Upon the analysis of the different effects of metformin, major mechanisms that might be involved in OA are the influence of inflammation, oxidative stress, autophagy, adipokine levels, and microbiome modulation. There is an increasing amount of evidence from in vitro studies, animal models, and clinical trials that metformin can slow OA progression by modulating inflammatory and metabolic factors that are summarized in the current up-to-date review. Considering the contemporary concept about the existence of metabolic type knee OA, in which the accompanying obesity and systemic low-grade inflammation are suggested to influence disease course, metformin could be considered as a useful and safe component of the personalized therapeutic approach in knee OA patients with accompanying type II diabetes or obesity.

Плейотропни ефекти на метформин при остеоартроза

Засягането на коленни стави е най-честата локализация на патологичния процес при остеоартроза (ОА). ОА на коленни стави е свързана със затлъстяване при над 50% от пациентите като увредата е медирана от механични, възпалителни и метаболитни механизми. Установено е, че затлъстяването и свързаните с него патологични състояния (хипергликемия, дислипидемия и хипертония) са рискови фактори за развитието на ОА на коленни стави, което

води до развитие на хипотезата за съществуване на метаболитен фенотип ОА на коленни стави. Комплексната оценка с измерване на субстанции, продуцирани от дисфункционалната мастна тъкан, маркери на костния и хрущялния метаболизъм, както и високочувствителни маркери на възпалението и образни методи, може да се използват за определяне на прогнозата при метаболитен тип ОА на коленни стави. Интересни са хипотезите за повлияване на прогресията на метаболитния тип ОА на коленни стави чрез използване на медикаменти за лечение на различните компоненти на метаболитния синдром. В тази връзка, има нови данни относно ролята на метформин, който е често използван медикамент в клиничната практика с предполагаеми множество плейотропни ефекти. Цел на настоящия обзор е да се анализира настоящите данни относно потенциалните плейотропни ефекти на метформин при ОА. При анализ на различните ефекти на метформин, основните механизми, които могат имат отношение към патологичните процеси при ОА включват повлияване на възпалението, оксидативния стрес, автофагията, микробиома, нивата на адипоцитокени. В настоящия обзор са обобщени доказателства от *in vitro* експерименти, животински модели и клинични проучвания, които сочат, че метформин може да забави прогресията на ОА чрез модулиране на възпалението и метаболизма. Имайки предвид съвременната концепция за съществуването на метаболитен тип ОА на коленни стави, при който се счита, че придружаващото затлъстяване и системното нискостепенно възпаление повлияват патологичните процеси на ОА, може да се обмислят ползите от употребата на метформин като допълнителен, безопасен компонент в персонализирания терапевтичен подход при пациенти с ОА на коленни стави с придружаващ диабет тип II или затлъстяване.

8. Lambova SN, Ivanovska N, Stoyanova S, Belenska-Todorova L, Georgieva E, Batsalova T, Moten D, Apostolova D, Dzhambazov B. Changes in the subchondral bone, visfatin, and cartilage biomarkers after pharmacological treatment of experimental osteoarthritis with metformin and alendronate. *Int J Mol Sci.* 2023; 14;24(12):1010.



Article

Changes in the Subchondral Bone, Visfatin, and Cartilage Biomarkers after Pharmacological Treatment of Experimental Osteoarthritis with Metformin and Alendronate

Sevdalina Nikolova Lambova ^{1,†}, Nina Ivanovska ^{2,†}, Stela Stoyanova ³, Lyudmila Belenska-Todorova ⁴, Elenka Georgieva ³, Tsvetelina Batsalova ³, Dzhemal Moten ³, Desislava Apostolova ³ and Balik Dzhambazov ^{3,*}

¹ Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University—Plovdiv, 4000 Plovdiv, Bulgaria; sevdalina_n@abv.bg

² Department of Immunology, The Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria; nina_ivanovska@abv.bg

³ Department of Developmental Biology, Paisii Hilendarski University of Plovdiv, 4000 Plovdiv, Bulgaria; stela.stoyanova@uni-plovdiv.bg (S.S.); elenkageorgieva@uni-plovdiv.bg (E.G.); tsvetelina@uni-plovdiv.bg (T.B.); moten@uni-plovdiv.bg (D.M.); apostolova@uni-plovdiv.bg (D.A.)

⁴ Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski”, 1407 Sofia, Bulgaria; lbelenska@uni-sofia.bg

* Correspondence: balik@uni-plovdiv.bg; Tel.: +359-32-261-535

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Subchondral bone that has intense communication with the articular cartilage might be a potential target for pharmacological treatment in the early stages of osteoarthritis (OA). Considering the emerging data about the role of adipokines in the pathogenesis of OA, the administration of drugs that influence their level is also intriguing. Metformin and alendronate were administered in mice with collagenase-induced OA (CIOA) as a monotherapy and in combination. Safranin O staining was used for the assessment of changes in subchondral bone and articular cartilage. Before and after treatment, serum levels of visfatin and biomarkers of cartilage turnover (CTX-II, MMP-13, and COMP) were assessed. In the current study, the combined administration of alendronate and metformin in mice with CIOA led to the protection against cartilage and subchondral bone damage. In mice with CIOA, metformin led to a decrease in visfatin level. In addition, treatment with metformin, alendronate, or their combination lowered the level of cartilage biomarkers (CTX-II and COMP), while the level of MMP-13 was not influenced. In conclusion, personalized combination treatment in OA according to clinical phenotype, especially in the early stages of the disease, might lead to the identification of a successful disease-modifying therapeutic protocol in OA.

Keywords: osteoarthritis; metformin; alendronate; biomarkers; visfatin; COMP; MMP-13; CTX-II; histopathology

Промени в субхондралната кост, нивата на висфатин и на маркери на хрущялния метаболизъм след фармакологично лечение с метформин и алендронат при експериментален модел на остеоартроза

Субхондралната кост, която има близко взаимодействие със ставния хрущял, може да бъде и потенциален таргет за фармакологично лечение в ранните стадии на остеоартроза (ОА). Като се имат предвид данните относно ролята на адипоцитокините в патогенезата на ОА, интерес представлява прилагането на медикаменти, които повлияват тяхното ниво. Метформин и алендронат бяха приложени на миши модел с колагеназа-индуцирана ОА (КИОА) като монотерапия и в комбинация. За оценка на промените в субхондралната кост и ставния хрущял се използва оцветяване със сафранин О. Преди и след лечение, бяха измерени серумни нива на висфатин и биомаркери за оценка на хрущялния метаболизъм (СТХ-II, MMP-13 и COMP). В настоящото проучване комбинираното приложение на алендронат и метформин при мишки с КИОА доведе до редуциране на увредата на хрущяла и субхондралната кост. При мишки с КИОА, метформин доведе до намаляване на нивото на висфатин. В допълнение, лечението с метформин, алендронат или тяхната комбинация понижи нивото на маркерите за хрущялен метаболизъм (СТХ-II и COMP), докато нивото на MMP-13 не бе повлияно. В заключение, персонализирано комбинирано лечение при ОА според клиничния фенотип, особено в ранните стадии на заболяването, може да доведе до идентифициране на ефективен болесто-модифициращ терапевтичен протокол.

9. Lambova SN. Psoriatic arthritis – A vascular hypothesis. *Microvasc Res*. 2024; 154:104679.

Microvascular Research 154 (2024) 104679



Contents lists available at ScienceDirect

Microvascular Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yvmvre



Letter to the Editor

Psoriatic arthritis – A vascular hypothesis

The recent systematic review of Lazar et al. is of great interest for the clinical and scientific knowledge about nailfold capillaroscopic changes in psoriasis and psoriatic arthritis (Lazar et al., 2023) considering the vascular aspects of disease pathogenesis. Based on the analysis of 22 studies, the authors have concluded that significantly more prevalent findings in patients with psoriasis are lower capillary density, shorter length and more abnormal morphology. In psoriatic arthritis, lower capillary density, microhaemorrhages, microvessels with abnormal structure were reported more frequently, while hairpin capillaries were less common (Lazar et al., 2023). These conclusions raise the question about presence of vascular pathology at different sites in psoriasis and psoriatic arthritis (i.e., vascular hypothesis).

Analysis of vascular changes in different anatomical sites in psoriatic arthritis i.e., skin, nailfold, synovial membrane suggests existence of specific “psoriatic” vascular morphology. Distinct vascular structure has been described in the psoriatic plaque with presence of tortuous capillaries, that is considered a sign of vascular dysregulation and represents a key, possibly primary aspect of disease pathogenesis. Using electron microscopy, multiple anastomoses between twisting capillary limbs were not found. Thus, it has been concluded that observation of “glomerular” capillary structure in vivo is a visual impression due to observation from above (Braverman and Yen, 1977).

Müller-Ladner, 2012).

Interesting is the phenomenon of observation of capillaries with specific morphology analogous to those in the psoriatic plaque also in the nailfold area not only in the presence of clinically involved psoriatic lesions and nail changes, but also in cases with intact skin and nails. Relation to distal interphalangeal joint inflammation could be suggested in these cases that may be also subclinical.

In conclusion, the presence of nailfold capillaries with abnormal morphology in patients with psoriatic arthritis may be related to different phenomena such as pathological involvement of the nails and the nailfold. In the absence of nail involvement, other potential explanation of the finding could be the connection between the nail and the distal interphalangeal arthropathy that might be related to presence of specific vascular morphology in the synovial membrane corresponding with the respective changes in the nailfold area. Capillaroscopic vascular changes in psoriatic arthritis might be an expression of specific “psoriatic” vascular morphology related to the pathogenic mechanisms of the disease and in some cases might be subclinical finding.

CRediT authorship contribution statement

Sevdalina Nikolova Lambova: Writing – review & editing, Writing

Псориастичен артрит – съдова хипотеза

Новият систематичен обзор на Lazar и съавт. относно капиляроскопските промени в зоната на нокътната гънка при псориазис и псориастичен артрит е от значителен интерес за науката и клиничната практика като се има предвид съдовите аспекти в патогенезата на заболяването. Въз основа на анализа на 22 проучвания, авторите правят заключението, че при болни с псориазис значително по-често се установява по-ниска капилярна плътност, по-къси капиляри и по-често е налице патологична морфология. При псориастичен артрит се наблюдава с по-висока честота по-ниска капилярна плътност, микрохеморагии, микросъдове с патологична структура, докато капилярите с форма на фиби за коса са по-редки. Тези заключения повдигат въпроса относно наличието на съдова патология с

различна локализация при псориазис и псориаатичен артрит (“съдова хипотеза”).

Анализът на съдовите промени в различни анатомични зони при псориаатичен артрит, в т.ч. кожа, нокътна гънка, синовиална мембрана води до предположението за наличие на специфична „псориаатична“ съдова морфология. Описано е наличие на извити капиляри с характерна структура в псориаатичната плака, което се счита за признак на съдова дисрегулация и представлява ключов, вероятно основен аспект на патогенезата на заболяването. При електронно-микроскопско изследване не е установено наличие на множество анастомози между усукващите се капилярни рамена. Това води до заключението, че „гломеруло-подобната“ структура на капилярите *in vivo* е визуален ефект, който е свързан с наблюдение на капилярите отгоре. Интересен е феноменът на наблюдение на капиляри със специфична морфология, аналогична на тези в псориаатичната плака, също в зоната на нокътните гънки не само при наличие на клинично доловими псориаатични лезии и нокътни промени, но и в случаите с интактни кожа и нокти. Може да е налице връзка с възпалението на дисталните интерфалангеални стави, което в тези случаи да е субклинично.

В заключение, наличието на капиляри в зоната на нокътната гънка с патологична морфологията при пациенти с псориаатичен артрит може да е свързано с различни процеси, в т.ч. засягане на ноктите и нокътните гънки от псориазис. При липса на нокътно ангажиране, друго потенциално обяснение на находката може да бъде връзката между ноктите и дистална интерфалангеална артропатия, която да е свързана с наличието на специфична съдова морфология в синовиалната мембрана, аналогични на съответните промени в областта на нокътната гънка. Капиляроскопските промени при псориаатичен артрит могат да бъдат израз на специфична „псориаатична“ съдова морфология, свързана с патогенетичните механизми на заболяването и в някои случаи да са субклинична находка.

10. Lambova SN, Müller-Ladner U. “Scleroderma” and ”scleroderma-like” capillaroscopic pattern – differences and similarities. *Curr Rheumatol Rev.* 2024; 20(3):304-316.

“Scleroderma” and “Scleroderma-like” Capillaroscopic Pattern-Differences and Similarities

Sevdalina Nikolova Lambova^{1,2*} and Ulf Müller-Ladner^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases “Prof Dr Anton Mitov”, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria; ²Department of Rheumatology, MHAT “Sveti Mina” Plovdiv, Bulgaria; ³Department of Internal Medicine and Rheumatology, Justus-Liebig University Giessen; ⁴Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Germany

Abstract: Introduction: The “scleroderma” type capillaroscopic pattern is a reference pattern in rheumatology that is a diagnostic sign for systemic sclerosis (SSc) in an appropriate clinical context and is observed in more than 90% of scleroderma patients. Similar microvascular changes, the so-called “scleroderma-like”, have been described albeit in a lower proportion of patients with other rheumatic diseases, such as dermatomyositis (DM), undifferentiated connective tissue diseases (UCTD), systemic lupus erythematosus (SLE), etc. Three distinct stages of “scleroderma” pattern have been suggested by Cutolo *et al.*, i.e., “early”, “active”, and “late”. However, disease duration is just one of the factors that contributes to the progression of microvascular changes, and in this regard, “active” or even “late” pattern could be observed in patients with shorter disease duration. In addition, stable microvascular changes could be found for long periods in other cases.

Objective: The aim of the study was to assess the presence of differentiating features between “scleroderma” pattern in SSc and “scleroderma-like” pattern in other rheumatic diseases.

Methods: 684 capillaroscopic images demonstrating a “scleroderma” and “scleroderma-like” pattern have been analysed in the current retrospective cross-sectional study. 479 capillaroscopic pictures were obtained from 50 SSc patients, 105 from 7 DM patients, 38 from 10 rheumatoid arthritis (RA) patients, 36 images from 5 patients with SLE, and 26 images from 9 patients with UCTD. All capillaroscopic images used in the current analysis have fulfilled the criteria for “scleroderma/scleroderma-like” pattern, as the pathological changes in the capillaroscopic parameters have also been confirmed by quantitative measurement of capillary diameters, capillary density, and intercapillary distance. All the images have been categorized into one of the following groups, i.e., “early”, “active” and “late” phases (according to the definition of Cutolo *et al.*), or “other” findings, the latter being specifically described as they could not be attributed to one of the other three categories.

Results: 479 capillaroscopic pictures were obtained from 50 scleroderma patients. 31 of them showed an “early”, 391 an “active” phase, and 57 a “late” phase “scleroderma” type microangiopathy. In 69 images assessed as an “active” pattern, neoangiogenesis was found. In 43 out of 105 capillaroscopic pictures from DM patients, an “active” phase was detected; in 2 of the images, a “late” pattern was found, and in 60 capillaroscopic pictures, neoangiogenesis in combination with giant capillary loops was observed. Early microangiopathy was not found in this group. Among capillaroscopic images from SLE patients, “late” phase microangiopathy was not found. “Early” phase was present in 3 images, “active” phase in 29, neoangiogenesis in “active” phase in 4 pictures. Early microangiopathy was detected in 11 capillaroscopic pictures from RA patients (8 out of 9 patients), an “active” phase in 4 images (3 patients), and in 23 capillaroscopic images, neoangiogenesis with mild capillary derangement and capillary loss and single giant capillaries (“rheumatoid neoangiogenic pattern”) were observed. Classic “late” type microangiopathy was not found in RA patients as well as among patients with UCTD. The predominant capillaroscopic pattern in UCTD patients was early microangiopathy (n = 23). The rest images from UCTD exhibited features of the “active” phase.

Conclusion: In conclusion, early microangiopathy was observed in RA, SLE, and UCTD patients, but not in patients with DM. An “active” phase “scleroderma” type capillaroscopic pattern was detected in all patient groups other than SSc, i.e., DM, SLE, RA, and UCTD. “Late” phase “scleroderma” type microangiopathy was present in patients with scleroderma and DM and was not observed in SLE, RA, and UCTD. Despite the fact that in some cases, microangiopathy in scleroderma and other rheumatic diseases may be indistinguishable, the results of the current research have shown the presence of some differentiating features between “scleroderma” and “scleroderma-like” microangiopathy that might be a morphological phenomenon associated with differences in the pathogenesis and the degree of microvascular pathology in various rheumatic diseases.

“Склеродермен” и “склеродермо-подобен” тип капиляроскопска картина – прилики и разлики

Въведение: "Склеродермният" тип капиляроскопска картина е референтна в ревматологията и в съответен клиничен контекст е диагностична за прогресивна системна склероза (ПСС) като се наблюдава при над 90% от случаите. Аналогични микроваскуларни промени, които се означават като "склеродермо-подобен" тип се установяват и при по-малка част от пациенти с други ревматични заболявания, като дерматомиозит (ДМ), недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), системен лупус еритематозус (СЛЕ) и др. "Склеродермният" тип капиляроскопски промени се стадират в три фази предложени от Cutolo и сътр. - "ранна", "активна" и "късна" фаза. Продължителността на заболяването е само един от факторите, които допринасят за прогресията на микроваскуларните промени и в тази връзка може да се наблюдава „активна“ или дори „късна“ фаза при пациенти с по-кратка продължителност на заболяването. От друга страна, микроваскуларните промени могат да бъдат стабилни за дълги периоди в други случаи.

Цел: Целта на проучването бе да се оцени наличието на отличителни характеристики между "склеродермния" тип капиляроскопска картина при ПСС и "склеродермо-подобния" тип при други ревматични заболявания.

Методи: В ретроспективно проучване бяха анализирани 684 капиляроскопски изображения, които отговарят на критериите за "склеродермен" и "склеродермо-подобен" тип капиляроскопска картина. 479 капиляроскопски снимки бяха получени от 50 пациенти с ПСС, 105 от 7 болни с ДМ, 38 от 10 пациенти с ревматоиден артрит (РА), 36 изображения от 5 болни със СЛЕ и 26 снимки от 9 пациенти с НЗСТ. Всички капиляроскопски изображения, използвани в настоящия анализ покриват критериите за "склердермен/склеродермо-подобен" тип капиляроскопска картина, като патологичните промени в капиляроскопските параметри са потвърдени чрез количествено измерване на диаметрите на капилярите, капилярната плътност и междукапилярното разстояние. Всички изображения са категоризирани в една от следните подгрупи: „ранна“, „активна“ и „късна“ фаза (според дефиницията на Cutolo и сътр.), или „други“ находки, които са специфично описани.

Резултати: 479 капиляроскопски снимки бяха получени от 50 пациенти със склеродермия. 31 от тях отговаряха на характеристиките за "ранна", 391 – на "активна", а 57 – на "късна" фаза "склеродермен" тип микроангиопатия. При 69 изображения, оценени като "активна" фаза е регистрирано наличието на неоангиогенеза. При 43 от 105 капиляроскопски снимки на пациенти с ДМ е установена "активна" фаза; в 2 - "късна" фаза, а на 60 капиляроскопски снимки се наблюдава неоангиогенеза в комбинация с гигантски капилярни бримки. В тази група не е открита ранна микроангиопатия. Сред капиляроскопските изображения от пациенти със СЛЕ не е открита "късна" фаза микроваскуларни промени. „Ранна“ фаза се установи на 3 изображения, „активна“ фаза на 29 снимки, неоангиогенеза при „активна“ фаза – на 4 снимки. Ранна микроангиопатия бе открита в 11 капиляроскопски снимки от пациенти с РА (8 от 9 пациенти), "активна" фаза в 4 изображения (3 пациенти) и на 23 капиляроскопски изображения - неоангиогенеза с леко нарушение в подреждането и лека загуба на капиляри в съчетание с единични гигантски капиляри („ревматоиден“ тип с неоангиогенеза). Класическа "късна" фаза "склеродермен" тип микроангиопатия не е открита при пациенти с РА, както и сред случаите с НЗСТ. Преобладаващият тип капиляроскопски промени при пациентите с НЗСТ отговарят на критериите за ранна микроангиопатия (n = 23). Останалите изображения от пациентите с НЗСТ показват характеристики на "активна" фаза.

Заклучение: В заключение, ранна микроангиопатия се наблюдава при пациенти с РА, СЛЕ и НЗСТ, но не и при болни с ДМ. "Активна" фаза "склеродермен" тип капиляроскопска картина бе установена при всички групи пациенти, различни от ПСС, в т.ч. ДМ, СЛЕ, РА и НЗСТ. „Късна“ фаза „склеродермен“ тип микроангиопатия се установи при пациенти със склеродермия и ДМ, но не се наблюдава при СЛЕ, РА и НЗСТ. Въпреки факта, че в някои случаи микроангиопатията при склеродермия и други ревматични заболявания може да бъде неразличима, резултатите от настоящото проучване сочат наличието на някои отличителни характеристики между "склеродермния" и "склеродермо-подобния" тип микроваскуларни промени в част от случаите. Тези разлики може да са морфологичен феномен свързан с различията в патогенезата и степента на микроваскуларна увреда при различните ревматични заболявания.

11. Lambova SN. The value of nailfold capillaroscopy in the classification and differential diagnosis of Raynaud's phenomenon in rheumatology. *Curr Rheumatol Rev*. 2024; 20(2):108-114.



The Value of Nailfold Capillaroscopy in the Classification and Differential Diagnosis of Raynaud's Phenomenon in Rheumatology



Sevdalina Nikolova Lambova^{1,2,*}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr. Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 4002 Plovdiv, Bulgaria; ²Department of Rheumatology, MIIAT "Sveti Mina", 4002 Plovdiv, Bulgaria

Abstract: Among instrumental techniques, nailfold capillaroscopy plays a leading role in the assessment of Raynaud's phenomenon (RP) patients because it is the only method that provides opportunities for morphological assessment of capillaroscopic findings in the nailfold area, with proven diagnostic and prognostic significance in rheumatology. The discussion about updating the classification of RP in rheumatology is interesting given the current understanding of capillaroscopic findings in rheumatic diseases and improvements in immunological diagnostics. The presence of dilation of the "true" capillary diameters in primary RP could be observed. There are some cases of primary RP where the capillaroscopic pattern is completely normal and there are no dilated capillaries present, which could be related to the duration and severity of the symptoms. It is possible that longer duration and greater severity are associated with the appearance of capillary dilations, but more research is needed to confirm it. Rarely, pathological capillaroscopic features of microangiopathy could be observed in RP patients in whom clinical, laboratory and immunological findings are compatible with the diagnosis "primary RP". These cases should be defined as "suspected secondary RP" and require closer follow-up for the assessment of symptom evolution. Abnormal "scleroderma" type capillaroscopic pattern has been established as a new classification criterion for systemic sclerosis (SSc) in 2013. Similar changes ("scleroderma-like" pattern) could be observed in other rheumatic diseases, *i.e.*, undifferentiated connective tissue disease (UCTD), systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, including without evidence of overlap with scleroderma. The appearance of such microvascular abnormalities at disease presentation is less well studied in diseases different from SSc. However, "scleroderma-like" microangiopathy has also been reported as an initial sign in some systemic rheumatic diseases, such as UCTD and systemic lupus erythematosus. Thus, interpretation of capillaroscopic findings is performed in overall context, including clinical findings and laboratory and immunological test results.

Стойност на капиляроскопията на нокътна гънка при класификацията и диференциалната диагноза на феномена на Raynaud в ревматологията

Сред инструменталните техники, капиляроскопията играе водеща роля в оценката на пациенти с феномен на Raynaud (ФР), тъй като това е единственият метод за морфологична оценка на капилярите в зоната на нокътната гънка с доказана диагностична и прогностична стойност в ревматологията. Дискусията относно актуализирането на класификацията на ФР в ревматологията е интересна предвид развитието на актуалното познание относно капиляроскопските находки при ревматични заболявания, както и усъвършенстването на имунологичната диагностика. При първичен ФР може да се установи разширение на "истинските"

капилярни диаметри. Има случаи с първичен RP, при които капиляроскопската картина е нормална и не се установяват дилатирани капиляри, което може да е свързано с продължителността и тежестта на симптомите. Възможно е по-голямата продължителност и по-изразената тежест на симптомите да са свързани с появата на разширение на капилярите като са необходими бъдещи изследвания по темата. Рядко може да се установи патологична капиляроскопска картина при пациенти с ФР, при които клиничните, лабораторните и имунологичните находки са в подкрепа на диагнозата „първичен ФР“. Тези случаи трябва да се класифицират като „суспектен вторичен“ и изискват краткосрочно проследяване за оценка на еволюцията на симптомите. През 2013 г. в новите класификационни критерии за прогресивна системна склероза (ПСС) бе включена патологичната „склеродермен“ тип капиляроскопска картина. Аналогични промени („склеродермо-подобен“ тип) могат да се наблюдават при други ревматични заболявания като недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), системен лупус еритематозус, дерматомиозит, ревматоиден артрит, включително без данни за припокриване със склеродермия. Въпросът относно появата на такива микроваскуларни находки при дебюта на други заболявания различни от ПСС не е добре проучен. В собствено проучване, „склеродермо-подобен“ тип микроангиопатия бе наблюдавана като начална находка при някои системни ревматични заболявания, като НЗСТ и системен лупус еритематозус. В тази връзка, интерпретацията на капиляроскопските находки се извършва в цялостен контекст с анализ на клиничната картина и резултатите от лабораторните и имунологични изследвания.

12. Lambova SN, Boyadzhieva V. Национален консенсус за капилляроскопия в ревматологията. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2021; 29(4): 3–14.

РЕВМАТОЛОГИЯ
Vol. XXIX, № 4/2021

RHEUMATOLOGY
Vol. XXIX, № 4/2021 **3**

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО РЕВМАТОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС
ЗА
КАПИЛЯРОСКОПИЯ В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Д-р С. Ламбова, дм
Д-р В. Бояджиева, дм

ВЪВЕДЕНИЕ

Капилляроскопията на нокътна гънка е неинвазивен инструментален метод за анализ структурата на капиллярите в зоната на нокътната гънка. Именно в зоната на нокътната гънка се явяват ранни микроваскуларни промени при пациенти с ревматични заболявания и периферен съдов синдром. Характерна патологична капилляроскопска картина се наблюдава с висока честота (> 90%) при пациентите с прогресивна системна склероза (ПСС) – т.нар. “склеродермен” тип капилляроскопска находка. Развиващото се познание относно ролята на методиката за ранната диагностика на склеродермията провокира провеждането на международен мултицентров проект, на базата на който се приемат нови класификационни критерии за ПСС от европейската и американската съсловна организация (European League Against Rheumatism/EULAR и American College of Rheumatology/ACR, 2013 г.), в които се включва и патологичната капилляроскопска находка (Van Den Hoogen et al., 2013).

Въпреки големия интерес към капилляроскопията в ревматологията през последните години, липсата на приет международен консенсус на съсловните организации относно капилляроскопска номенклатура и интерпретация на находките води до вариации в използване на терминологията в ежедневната клинична практика и в научната литература. Продължаващи инициативи на групата към EULAR за изучаване на микроциркулацията при ревматични заболявания доведе до утвърждаване на основни принципи с цел стандартизиране на методиката за целите на клиничната практика и научноизследователската дейност, които включват терминологично уточняване на вариациите в капиллярната морфология (Cutolo et al., 2018), различаване на “склеродермен” от “несклеродермен” тип капилляроскопска картина

Значителният напредък в съвременното познание за капилляроскопските промени при ревматични заболявания и тяхната интерпретация, както и все по-широкото приложение на методиката са в основата на необходимостта да се обобщят световният и собственият опит в настоящия консенсус относно приложението на капилляроскопията в ревматологията. Консенсусът включва следните раздели:

- I. Принципи на провеждане на капилляроскопското изследване;
- II. Основни капилляроскопски параметри;
- III. Капилляроскопска находка при здрави лица и вариации на нормата. Сигурни признаци за микроангиопатия;
- IV. Роля на капилляроскопията при диференциране на първичен от вторичен феномен на Raynaud;
- V. “Склеродермен” тип капилляроскопски промени;
- VI. Съдържание на фиша с резултатите от капилляроскопското изследване;
- VII. Сертифициране на специалистите по ревматология за извършване на капилляроскопия.

National consensus on capillaroscopy in rheumatology

Nailfold capillaroscopy is a non-invasive instrumental method for morphological analysis of capillaries. Early microvascular changes appear namely in the nailfold area in patients with rheumatic diseases and peripheral vascular syndrome.

A characteristic pathological capillaroscopic pattern is observed with high frequency (in some studies > 90%) in patients with systemic sclerosis (SSc) - the so-called "scleroderma" type capillaroscopic pattern. The evolving knowledge about the role of capillaroscopy for early diagnosis of scleroderma stimulated an international initiative – a multicenter project that resulted in acceptance of new classification criteria for SSc by the European and American scientific societies in rheumatology (European League Against Rheumatism/EULAR and American College of Rheumatology/ACR, 2013), in which the pathological capillaroscopic pattern is included as a criterion (Van Den Hoogen et al., 2013). Despite the great interest in the use of capillaroscopy in rheumatology in the recent years, the lack of accepted international consensus of the professional organizations regarding nomenclature and interpretation of the findings leads to variations in the use of terminology in daily clinical practice and in the scientific literature. Ongoing initiatives of the EULAR group for the study of microcirculation in rheumatic diseases led to approval of basic principles in order to standardize the methodology for the purposes of clinical practice and scientific research. They include clarification in terminology regarding variations in capillary morphology (Cutolo et al., 2018) and algorithm for differentiation of “scleroderma” from "non-scleroderma" type capillaroscopic pattern.

Significant progress in the current knowledge about the capillaroscopic changes in rheumatic diseases and their interpretation, as well as the wider application of the method are stimuli to summarize the world and own experience in the current consensus about the use of capillaroscopy in rheumatology.

The consensus includes the following sections: I. Principles how to perform the capillaroscopic examination; II. Basic capillaroscopic parameters; III. Capillaroscopic findings in healthy subjects and variations of normal. Definite signs of microangiopathy; IV. Role of capillaroscopy in differentiation of primary from secondary Raynaud's phenomenon; V. "Scleroderma" type capillaroscopic pattern; VI. Content of the results of capillaroscopic examination; VII. Certification of specialists in rheumatology to perform capillaroscopy.

13. Nikolov M, Lambova SN, Nikolov N. Association between body composition and bone mineral density assessed by whole body dual-energy X-ray absorptiometry. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2022; 30(3): 9–14.

ASSOCIATION BETWEEN BODY COMPOSITION AND BONE MINERAL DENSITY ASSESSED BY WHOLE BODY DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY

M. Nikolov¹, S. Lambova², N. Nikolov¹

¹Clinic of Rheumatology, UMHAT "Dr G. Stranski", Department "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology", Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, Bulgaria

² Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Department of Rheumatology, MHAT "Sv. Mina" – Plovdiv, Bulgaria

Abstract. Despite the observation that higher body weight has protective effect against the development of osteoporosis, accumulating evidence suggests the presence of negative impact of obesity on bone function associated with the low-grade inflammation and production of proinflammatory cytokines from dysfunctional adipose tissue in obese individuals. These data stimulate the interest and suggest need for clarifying studies about the association between the body composition and bone mineral density. The aim of the current study was to evaluate the association between body mass index (BMI), body composition (fat mass and lean body mass) and the bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck assessed by whole body scan using DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry). A retrospective study was performed with analysis of patient data who have undergone whole body scan in Medical Center "Avis Medica" Pleven, Lunar Prodigy device. The values of T-score of the lumbar spine and femoral neck and their associations with body composition and BMI were analyzed. 111 women at a mean age of 59 ± 8 years were included in the study. In the patients with T-score values ≤ -2.5 of the lumbar spine and femoral neck BMI was significantly lower. In the group of patients with T-score values of the lumbar spine ≤ -2.5 ($n = 27$), significantly lower fat mass was found (2239.90 ± 607.63 grams) in comparison with the cases with T-score > -2.5 ($n = 84$) (fat mass 2510.41 ± 570.68 grams; $p = 0.037$). The lean body mass in the patients with T-score ≤ -2.5 of the lumbar spine (4025.30 ± 862.58 grams) was also significantly lower vs the group with T-score > -2.5 (4760.09 ± 607.63 grams; $p = 0.000$). A significant difference of body lean mass was also found between the groups with different T-score of femoral neck (4110.60 ± 832.01 grams in patients with T-score of femoral neck ≤ 2.5 , $n = 15$; 4802.01 ± 862.87 grams in those with T-score > 2.5 , $n = 96$, $p = 0.004$). Regarding the fat mass and fat percentage in the groups with different T-score of the femoral neck, they were lower in the patients with osteoporosis with T-score < -2.5 , but the difference reached statistical significance only for the fat percentage (31 vs 38%, $p = 0.006$) but not for the fat mass ($p = 0.081$). The results of the current study confirm the protective effect of the higher lean and fat mass against the development of osteoporosis with possible leading role of the lean mass.

АСОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ТЕЛЕСНИЯ СЪСТАВ И КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ, ОЦЕНЕНИ ЧРЕЗ DXA НА ЦЯЛО ТЯЛО

М. Николов¹, С. Ламбова², Н. Николов¹

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Д-р Г. Странски", Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология", Медицински факултет, Медицински университет – Плевен, България

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

Резюме. Въпреки наблюдението, че по-високото телесното тегло има протективен ефект относно развитие на остеопороза, понастоящем се натрупват доказателства за негативно въздействие на затлъстяването върху костната функция, което се свързва с наличието на нискостепенно възпаление и продукция на проинфламаторни цитокини от дисфункционалната мастна тъкан при затлъстяване. Тези схващания са в основата на нарастващия интерес и нуждата от уточняващи изследвания за връзката между телесния състав и костната минерална плътност. Целта на настоящото проучване бе да се оцени асоциацията между индекса на телесната маса/body mass index (BMI), телесния състав (мастна и чиста маса) и костната минерална плътност (КМП) на лумбален гръбнак и бедрена шийка, оценени чрез сканиране на цяло тяло с DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Проведено бе ретроспективно проучване с анализ на данни на пациенти след сканиране на цяло тяло с DXA в МЦ "Авис Медика" – Плевен, апарат Lunar prodigy. Анализирани са стойностите на T-score на лумбален гръбнак, T-score на двете бедрени шийки и асоциациите им с телесния състав (мастна и чиста маса) и BMI. В проучването са включени 111 жени на средна възраст 59 ± 8 години. При пациентки със стойности на T-score ≤ -2.5 на лумбален гръбнак и бедрена шийка BMI бе значително по-нисък. При пациентки със стойности на T-score ≤ -2.5 на лумбален гръбнак ($n = 27$) бе установено сигнификантно по-ниско количество на мастната маса (2239.90 ± 607.63 г) в сравнение със случаите с T-score > -2.5 ($n = 84$) (мастна маса 2510.41 ± 570.68 г ($p = 0.037$)). Количеството на чистата маса при лицата с T-score ≤ -2.5 на лумбален гръбнак (4025.30 ± 862.58 г) също бе сигнификантно по-ниско в сравнение с групата с T-score > -2.5 (4760.09 ± 607.63 г; $p = 0.000$). Статистически значима разлика се установи и по отношение на чистата маса между групите с различен T-score на бедрена шийка (4110.60 ± 832.01 г при T-score на бедрена шийка ≤ 2.5 , $n = 15$ и 4802.01 ± 862.87 г при T-score > 2.5 , $n = 96$, $p = 0.004$). При сравнение на групите по признак T-score на бедрена шийка процентното съдържание на мастна тъкан бе сигнификантно по-ниско при пациентите с остеопороза с T-score < -2.5 (31 спрямо 38%, $p = 0.06$), но разликата в мастната маса не достигна статистическа значимост ($p = 0.081$). Резултатите от проучването са в потвърждение на протективния ефект на по-високата чиста и мастна маса по отношение развитието на остеопороза с вероятна водеща роля на чистата маса.

14. Lambova SN, Abadzhieva T, Stoilov N, Boyadzhieva V. Taxane-induced scleroderma-like skin changes – review of the literature and case report. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(2):72–78.

TAXANE-INDUCED SCLERODERMA-LIKE SKIN CHANGES – REVIEW OF THE LITERATURE AND CASE REPORT

S. Lambova^{1,2}, T. Abadzhieva^{3,4}, N. Stoilov^{5,6}, V. Boyadzhieva^{5,6}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases “Prof Dr Anton Mitov”, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department of Rheumatology, MHAT “Sveti Mina” – Plovdiv

³Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Clinic in Dermatology and Venereology, UMHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

⁵Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

⁶UMHAT “Sveti Ivan Rilski” – Sofia

Abstract. Taxanes (paclitaxel, docetaxel) are antineoplastic agents used in advanced ovarian, breast, lung, head and neck cancer. Diverse cutaneous adverse reactions associated with taxane administration have been reported such as bullous eruption, onycholysis, acral erythema, erythema multiforme, pustular eruption, scleroderma-like skin changes of both upper and lower extremities. Here, we report a case of 48-year-old female patient, who presented for consultation with rheumatologist with complaints of hand and finger oedema and stiffness. Oedema and mild skin thickening of the fingers and hands were evident at physical examination. Inflammatory joint pain, synovitis, Raynaud’s phenomenon and trophic changes were not present. Standard laboratory tests, i.e., complete blood count and biochemistry tests were within normal values. The patient was euthyroid. Immunological tests were negative (antinuclear antibodies; antibodies against extractable nuclear antigens – dsDNA, Sm, RNP, Scl-70; antiphospholipid antibodies – anticardiolipin, anti-beta-2-glycoprotein; anti-CCP antibody and rheumatoid factor). Capillaroscopic examination did not reveal signs of microangiopathy. Skin biopsy was performed in the area of a proximal phalanx and the histological examination revealed dermal oedema and superficial scant perivascular infiltrate containing lymphocytes and histiocytes. The patient had undergone an operation for breast cancer 13 years ago and subsequent second operation because of cancer recurrence 7 years ago. After the second operation chemotherapy was performed that included 1 cycle with paclitaxel and 4 cycles with docetaxel. The analysis of the case led to the conclusion that the scleroderma-like skin changes of the fingers and hands are induced by taxane administration in the past. The patient received corticosteroid treatment for 7 months with gradual resolution of symptoms.

ТАКСАН-ИНДУЦИРАН СКЛЕРОДЕРМОПОДОБЕН СИНДРОМ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Ламбова^{1,2}, Цв. Абаджиева^{3,4}, Н. Стоилов^{5,6}, Вл. Бояджиева^{5,6}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ "Свети Георги" – Пловдив

⁵Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁶УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Таксаните (*paclitaxel, docetaxel*) са цитостатици, използвани за лечение на злокачествени неоплазми на яйчници, гърда, бял дроб, на органи в областта на глава и шия. Наблюдавани са различни кожни нежелани реакции, свързани с приложението на таксани, в т.ч. булезен обрив, онихолиза, еритема мултиформа, пустули, склеродермоподобни кожни промени на горни и долни крайници. Представяме случай на 48-годишна пациентка, насочена за консултация с ревматолог, с оплаквания от оток и скованост на пръстите и ръцете. При физикално изследване се установиха оток и леко уплътняване на кожата на пръстите и ръцете. Не са отчитат възпалителна става болка, синовит, феномен на Raynaud и трофични промени. Стандартните лабораторни тестове, в т.ч. пълна кръвна картина, биохимия, тиреоидни хормони, бяха в референтни стойности. Пробите за автоантитела (обща антинуклеарни антитела; антитела срещу екстрахируеми нуклеарни антигени – dsDNA, Sm, RNP, Scl-70; антифосфолипидни антитела – антикардиолипин, анти-бета-2-гликопротеин; анти-CCP антитела и ревматоиден фактор) бяха отрицателни. При капилляроскопия на нокътна гънка не се наблюдаваха признаци на микроангиопатия. Извършена бе кожна биопсия в областта на проксимална фаланга и хистологичното изследване показа напичие на оток в дермата, лек периваскуларен инфилтрат от възпалителни клетки, съдържащ лимфоцити и хистиоцити. От миналите заболявания – преди 13 години пациентката е била оперирана по повод рак на гърдата с последваща втора операция поради рецидив на рака преди 7 години. След втората оперативна интервенция е проведена химиотерапия, включваща 1 курс с *paclitaxel* и 4 курса с *docetaxel*. Анализът на случая доведе до заключението, че склеродермоподобните кожни промени на пръстите и ръцете са предизвикани от приложението на таксани в миналото. При пациентката бе приложено лечение с декортикостероиди в продължение на 7 месеца с постепенно обратно развитие на находката.

15. Doncheva-Dilova J, Boyadzhieva V, Stoilov N, Lambova SN. Capillaroscopy in COVID -19. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(2): 49–57.

РЕВМАТОЛОГИЯ
Vol. XXXI, № 2/2023

RHEUMATOLOGY
Vol. XXXI, № 2/2023

CAPILLAROSCOPY IN COVID-19

J. Doncheva-Dilova¹, V. Boyadzhieva², N. Stoilov², S. Lambova^{3,4}

¹Department of Occupational Diseases, UMHAT „Sv. Iv. Rilski“, Medical University – Sofia

²Department of Rheumatology, UMHAT „Sv. Iv. Rilski“, Medical University – Sofia

³Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

Abstract. The infectious disease COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is characterized by a wide range of clinical manifestations (pulmonary and extrapulmonary) and in some cases with post-infectious manifestations in persons who survived the infection. The vascular tropism of SARS-CoV-2 is the basis for the interest in using nailfold capillaroscopy to assess the microcirculation in children and adults who have recovered from COVID-19. Most often, non-specific changes are observed, without certain manifestations of microangiopathy and without a specific combination of microvascular findings, on the basis of which to define a specific capillaroscopic picture of the "COVID-19" type. The possibility that capillaroscopy in combination with other findings can be used for personalized approach and determination of prognosis in patients with post-COVID syndrome needs further studies.

КАПИЛЯРОСКОПИЯ ПРИ COVID-19

Ж. Дончева-Дилова¹, Вл. Бояджиева², Н. Стоилов², С. Ламбова^{3,4}

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, МУ – София

²Катедра по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ “Свети Мина” – Пловдив

Резюме. Инфекциозното заболяване COVID-19, предизвикано от вируса SARS-CoV-2, се характеризира с широк спектър от клинични прояви (белодробни и извънбелодробни) и в част от случаите – с постинфекциозни прояви при лица, преживели инфекцията. Съдовият тропизъм на SARS-CoV-2 е основа за интереса към използването на капиляроскопията на нокътна гънка за оценка на микроциркулацията при деца и възрастни, преболедували COVID-19. Най-често се наблюдават неспецифични промени, без сигурни прояви на микроангиопатия и без специфична комбинация от микроваскуларни находки, въз основа на които да се дефинира специфична капиляроскопска картина тип COVID-19. Възможността капиляроскопската картина в комбинация с други находки да се използва за персонализиран подход и определяне на прогнозата при пациенти с пост-COVID синдром се нуждае от допълнителни проучвания.

16. Lambova SN, Hadzhigeorgiev G, Gelov G, Uchikov P. A case of SAPHO syndrome treated with zolendronic acid and hydroxychloroquine. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(2): 62–66.

РЕВМАТОЛОГИЯ
Vol. XXXI, № 2/2023

RHEUMATOLOGY
Vol. XXXI, № 2/2023

A CASE OF SAPHO SYNDROME TREATED WITH ZOLENDRONIC ACID AND HYDROXYCHLOROQUINE

S. Lambova^{1,2}, G. Hadzhigeorgiev³, G. Gelov⁴, P. Uchikov^{5,6}

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases “Prof Dr Anton Mitov”, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in Rheumatology, MHAT “Sveti Mina” – Plovdiv

³Department in Imaging Diagnostics, MHAT “Sveti Mina” – Plovdiv

⁴Department in Surgery, MHAT – Haskovo

⁵Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁶Second Clinic of Surgery, UMHAT “Sveti Georgi” – Plovdiv

Abstract. SAPHO syndrome is characterized with a set of symptoms including skin lesions, osteoarticular manifestations like aseptic osteitis (of the anterior chest wall or other skeletal sites), peripheral synovitis. Due to the lack of randomized clinical trials and low prevalence of the condition, there are no established treatment guidelines for SAPHO syndrome. Here, we report a clinical case of SAPHO syndrome with osteitis of the sternum and palmoplantar pustulosis successfully treated with zolendronic acid and hydroxychloroquine.

СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ SAPHO, ЛЕКУВАН СЪС ЗОЛЕНДРОНОВА КИСЕЛИНА И ХИДРОКСИХЛОРОХИН

С. Ламбова^{1,2}, Г. Хаджигеоргиев³, Г. Гелов⁴, П. Учиков^{5,6}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Отделение по образна диагностика, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

⁴Отделение по хирургия, МБАЛ – Хасково

⁵Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁶Втора клиника по хирургия, УМБАЛ "Свети Георги" – Пловдив

Резюме: Синдромът SAPHO се характеризира с комплекс от симптоми, в т.ч. кожни лезии, костно-ставни прояви като асептичен остейт (на предната гръдна стена или други зони на скелета), периферен синовит. Поради липсата на рандомизирани клинични проучвания и ниската честота на заболяването не съществуват утвърдени препоръки за терапия. Представяме клиничен случай на синдром SAPHO с остейт на гръдната кост и палмарна пустулоза, лекуван със золендронова киселина и хидроксихлорохин.

17. Lambova SN, Stoilov N, Boyadzhieva V. Capillaroscopic findings in undifferentiated connective tissue disease with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(3): 49–54.

CAPILLAROSCOPIC FINDINGS IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE WITH RAYNAUD'S PHENOMENON

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

³Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski" – Sofia

Abstract. Background: Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is characterized with presence of clinical signs and immunological findings suggestive of connective autoimmune disease, but the criteria for a definite rheumatic disease are not fulfilled. Raynaud's phenomenon (RP) could be found in approximately 50% of cases with UCTD and about half of patients with UCTD and RP exhibit "scleroderma-like" pattern. **The aim of the study:** To assess the characteristics of capillaroscopic changes in early UCTD. **Patients and methods:** Inclusion criterion for the study was newly diagnosed by rheumatologist, early UCTD in patients with RP. 26 patients were included in the study – 24 females and 2 males, mean age 38 ± 14 years (range 19- 66 years). Capillaroscopic examination was performed in all patients using USB microscope Dino-Lite. Follow-up was performed for a period between 1 and 3.5 years. **Results and discussion:** At the time of the initial diagnosis, "scleroderma-like" pattern, "early" phase (giant capillaries, presence of hemorrhages in some cases, preserved distribution, normal capillary density) was found in 17 patients (65%). More advanced capillaroscopic changes including devascularization and derangement were not observed. In 4 patients nonspecific capillaroscopic findings were present (dilated capillaries, hemorrhages, increased tortuosity, elongated capillaries,) and in 5 cases – normal capillaroscopic picture was found. During the follow-up in one patient the diagnosis was revised to systemic lupus erythematosus due to newly appeared clinical, laboratory and immunological findings. The normal capillaroscopic pattern was changed to nonspecific findings in this case. Two patients fulfilled the criteria for prescleroderma during the follow-up without skin and visceral involvement. In the rest patients clinical diagnosis and capillaroscopic findings remained unchanged. **Conclusion:** In conclusion, "scleroderma" type microangiopathy, "early" phase is a common finding in UCTD with RP, while more advanced microvascular pathology is not usually observed. Stable capillaroscopic pattern during the follow-up correlates with the stable clinical course. Capillaroscopy is a key technique for assessment of RP patients in rheumatology and for early diagnosis of UCTD with peripheral vascular syndrome.

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН С ПРОЯВИ НА ФЕНОМЕН НА RAYNAUD

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с клинични и имунологични прояви, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но не се покриват критериите за определено ревматично заболяване. Феноменът на Рейно (ФР) се установява при около 50% от случаите с НЗСТ, като при около половината от пациентите с НЗСТ и ФР се регистрира склеродермоподобен тип капиляроскопска картина. **Цел на проучването:** Да се оценят характеристиките на капиляроскопските промени при ранно НЗСТ. **Материал и методи:** Включващ критерий в настоящото проучване е новодиагностицирано от ревматолог, ранно НЗСТ при пациенти с ФР. В проучването са включени 26 болни – 24 жени и 2 мъже, средна възраст 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години). Капиляроскопското изследване е извършено при всички пациенти с помощта на USB микроскоп Dipo-Lite. Проследяването на пациентите обхваща период от 1 до 3.5 години. **Резултати и обсъждане:** Към момента на първоначалната диагноза, склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, ранна фаза (гигантски капиляри, наличие на хеморагии в някои случаи, запазено подреждане, нормална капилярна плътност) е установена при 17 пациенти (65%). Не са наблюдавани по-напреднали капиляроскопски промени с наличие на деваскуларизация и нарушение в подреждането. При 4 болни са установени неспецифични капиляроскопски промени (разширени капиляри, хемогарии, повишена нагънатост, удължени капиляри,), а при 5 – нормална капиляроскопска картина. По време на проследяването при един пациент диагнозата е ревизирана на системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. В този случай нормалната капиляроскопска картина е променена с поява на неспецифични находки. При двама пациенти по време на проследяването се покриват критериите за пресклеродермия, без кожно и висцерално засягане. При останалите случаи клиничната диагноза и капиляроскопската находка са останали непроменени. **Заключение:** Склеродермен тип микроангиопатия, „ранна“ фаза е често срещана находка при НЗСТ с ФР, докато по-напреднала микроваскуларна патология обикновено не се наблюдава. Стабилността на капиляроскопската находка по време на проследяването корелира със стабилния клиничен ход. Капиляроскопията е ключова методика в ревматологията за оценка на пациенти с ФР и за ранна диагноза на НЗСТ с периферен съдов синдром.

18. Lambova SN, Stoilov N, Boyadzhieva V. Successful combination therapeutic strategy for treatment of digital necrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(3): 83–87.

SUCCESSFUL COMBINATION THERAPEUTIC STRATEGY FOR TREATMENT OF DIGITAL NECROSIS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in rheumatology, MHAT "Sv. Mina" – Plovdiv

³Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski" – Sofia

Abstract. *Currently, there are no randomized trials that assess combination treatments of digital ulcers in systemic sclerosis (SSc). Here, we present a clinical case of successful treatment of digital necrosis in SSc patient with diffuse cutaneous involvement with complete recovery for a period of 2 months, using combination therapeutic strategy (felodipine, intravenous iloprost, sildenafil, anticoagulant, local treatment). Treatment of severe digital ischemia in SSc is a challenge in rheumatology. However, complete and quick recovery including in cases with digital necrosis with minimal tissue loss could be achieved with close monitoring of the patients, providing complex care with the use of combination pharmacological therapy and local treatment.*

УСПЕШНА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ НА ДИГИТАЛНА НЕКРОЗА ПРИ ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. *Засега няма рандомизирани проучвания, които да оценяват комбинираното лечение на дигитални улцерации при прогресивна системна склероза (ПСС). Представеният клиничен случай демонстрира успешно лечение на дигитална некроза при пациентка с ПСС с дифузно кожно засягане, с пълно възстановяване за период от 2 месеца при използване на комбинирана терапия (фелодипин, интравенозен илопрост, силденафил, антикоагулант, локално лечение). Лечението на тежката дигитална исхемия при ПСС е предизвикателство в ревматологията. Въпреки това пълно и бързо възстановяване, включително в случаите с дигитална некроза, с минимална загуба на тъкани, може да се постигне с редовно проследяване на пациентите, прилагане на комплексен подход с използване на комбинирана фармакологична терапия и локално лечение.*

19. Boyadzhieva V, Doncheva-Dilova J, Stoilov R, Milanov V, Lambova SN, Stoilov N. IgG4-related diseases: a clinical case report. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(3): 71–78.

IGG4-RELATED DISEASE: A CLINICAL CASE REPORT

V. Boyadzhieva¹, J. Doncheva-Dilova², R. Stoilov¹, V. Milanov², S. Lambova^{3,4}, N. Stoilov¹

¹UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Rheumatology, Medical University – Sofia,

²UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Occupational Diseases, Medical University – Sofia

³Department of Propedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

Abstract. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic disease affecting one or more organs. Pathomorphologically, a dense infiltrate of lymphocytes and IgG4 plasmocytes, and subsequent fibrosis are detected. Despite the many hypotheses of genetic predisposition, molecular mimicry and autoimmune nature of the disease, the etiology still remains unclear. Both innate and acquired immunity are believed to play a key role in disease pathogenesis. The involvement of occupational risk factors is also discussed. The possible involvement of multiple organs and systems (most often lacrimal and salivary glands, kidneys, lungs, aorta, pancreas, hepatobiliary duct, lymph nodes, as well as retroperitoneal fibrosis) is the reason for the multidisciplinary approach in this disease. In pulmonary involvement, clinical manifestations are nonspecific (cough, dyspnea, chest or back pain, hemoptysis, low-grade fever, weight loss) or patients are asymptomatic, and pulmonary changes are an incidental finding on imaging. Up to 60% of cases of autoimmune pancreatitis represent a pancreatic manifestation of IgG4-related disease, with the majority of patients being elderly men. The most common differential diagnosis is a malignant process due to the tumor-like changes of the affected organ. Treatment with corticosteroids, immunosuppressors and symptomatic agents in most cases has a good effect, although relapses of the disease are also observed. We present a clinical case of a 72-year-old patient whose first complaints were nonspecific, for which a chest computed tomography was performed with visualization of four solid nodules in the right lung. After antibiotic therapy, without effect and deterioration of the patient's condition, video-assisted thoracoscopy, biopsy, histology and immunohistochemistry were performed. A diagnosis of IgG4-RD with pleural and lung involvement was confirmed. Anemic syndrome, increased values of amylase, lipase, and acute phase parameters were found from the laboratory tests. Through endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, autoimmune pancreatitis was diagnosed in the course of IgG4-RD. A plastic stent was placed on the common bile duct. Treatment with Prednisolone 40 mg/day was started with a subsequent dose reduction. Follow-up computed tomography of the lung after 9 months demonstrated a reduction of the described changes in the lungs, but with persistent lymphadenopathy and fibrotic changes. Azathioprine 100 mg daily was added to prednisone therapy. Against the background of the combined treatment, an improvement of the clinical condition and laboratory parameters was established.

IgG4-СВЪРЗАНА БОЛЕСТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Бояджиева¹, Ж. Дончева-Дилова², Р. Стоилов¹, В. Миланов², С. Ламбова^{3,4}, Н. Стоилов¹

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални болести, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ “Свети Мина” – Пловдив

Резюме. Иммуноглобулин G4-свързаната болест (IgG4-СБ) е системно заболяване, засягащо един или няколко органа. Патоморфологично се откриват плътен инфилтрат от лимфоцити и IgG4 плазмоцити и последваща фиброза. Въпреки множеството хипотези за генетична предиспозиция, молекулярна мимикрия и автоимунен характер на заболяването, етиологията все още остава неясна. Счита се, че както вроденият, така и придобитият имунитет има ключова роля в патогенезата на заболяването. Обсъжда се и участието на професионални рискови фактори. Възможното ангажиране на множество органи и системи (най-често слъзните и слюнчените жлези, бъбреците, белите дробове, аортата, панкреаса, хепатобилиарния канал, лимфните възли, както и ретроперитонеална фиброза) е причина за мултидисциплинарния подход при тази болест. При белодробно ангажиране клиничните прояви са неспецифични (кашлица, задух, болка в гърдите или гърба, хемоптиза, субфебрилитет, отслабване на тегло) или пациентите са асимптоматични и белодробните промени са случайна находка при образно изследване. До 60% от случаите на автоимунен панкреатит представляват панкреатична проява на IgG4-свързано заболяване, като по-голямата част от пациентите са възрастни мъже. Най-честата диференциална диагноза е малигнен процес поради туморовидните изменения на засегнатия орган. Лечението с кортикостероиди, имуносупресори и симптоматични средства в повечето случаи е с добър ефект, макар че се наблюдават и рецидиви на заболяването. Представяме клиничен случай на 72-годишен пациент, чиито първи оплаквания са неспецифични, поради което е проведена компютърна томография на гръден кош с визуализиране на четири солидни нодула в десния бял дроб. След проведена антибиотична терапия, без ефект и влошаване на състоянието, на пациента са проведени видеоасистирана торакоскопия, биопсия, хистология и имунохистохимия. Уточнена е диагноза IgG4-СБ с ангажиране на плеврата и белия дроб. От лабораторните изследвания се констатират и анемичен синдром, повишени стойности на амилаза, липаза, острофазови показатели. Чрез ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография е диагностициран автоимунен панкреатит в хода на IgG4-СБ. Поставен е пластмасов стент на дуктус холедохус. Започнато е лечение с преднизолон 40 мг дневно с последваща редукция на дозата. Контролната компютърна томография на бял дроб след 9 месеца демонстрира редукция на описаните промени в белите дробове, но с персистираща лимфаденопатия и фиброзни промени. Към терапията с преднизолон е добавен азатиоприн 100 мг дневно. На фона на комбинираното лечение се установи подобрене на клиничното състояние и на лабораторните показатели.

20. Lambova SN, Stoilov N, Boyadzhieva V. The utility of USB microscope for assessment of Raynaud's phenomenon patients in rheumatology practice. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(4):28–41.

THE UTILITY OF USB MICROSCOPE FOR ASSESSMENT OF RAYNAUD'S PHENOMENON PATIENTS IN RHEUMATOLOGY PRACTICE

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases "Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

³Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski", Faculty of Medicine – Sofia

Abstract. The aim of the study was to assess the utility of USB microscope (DinoLite) for evaluation of patients with primary and secondary Raynaud's phenomenon (RP) in rheumatic diseases, using magnification 200x. **Methods:** The study represents retrospective analysis of capillaroscopic images of 53 patients with RP – primary and secondary in the context of systemic sclerosis (SSc) or other rheumatic diseases, i.e., undifferentiated connective tissue disease (UCTD), prescleroderma and systemic lupus erythematosus (SLE). Capillaroscopic images are obtained from 8 fingers (II-V bilaterally) using USB microscope (DinoLite) at magnification 200x. Capillary diameters were measured (arterial, venous and apical loop) as well as the number of capillaries per millimeter and capillary length. The capillaroscopic images were categorized into the following groups, i.e., 1. absence of microangiopathy: i) normal pattern, ii) nonspecific changes; 2. presence of microangiopathy, i.e., "scleroderma/ scleroderma-like" pattern. **Results:** Images suitable for analysis with good visibility that permit analysis of the major capillaroscopic parameters were available in all patients (100%). Among 53 included patients, 14 patients were with SSc, 12 cases with primary RP, and 27 patients with secondary RP in other connective tissue diseases (22 patients with UCTD, 1 – with prescleroderma and 4 patients with SLE). „Scleroderma“ pattern was detected in 11 patients with SSc and in all these cases the capillaroscopic images were classifiable into one of the three distinct validated phases, i.e., "early", "active" and "late". Presence of microvascular changes type "scleroderma-like" pattern was detected also in 17 among 27 patients with other connective tissue diseases. In primary RP patients, capillaroscopy revealed either normal pattern or nonspecific findings, but without features of microangiopathy. **Conclusion:** Capillaroscopic images of good quality, which could be analyzed and interpreted, are usually obtained using USB microscope. This permits evaluation of the major capillaroscopic parameters including quantitative measurement of the capillary diameters, capillary density and length. Assessment of the degree of microvascular changes, i.e., staging of microangiopathy is also applicable and was possible in all cases with microangiopathy. The available software although less sophisticated vs those of videocapillaroscopes, provides the opportunity for adequate analysis of capillaroscopic parameters. The images obtained via USB microscope using magnification 200x are easily classified into "scleroderma"/"scleroderma-like" pattern, non-specific changes and normal findings using also the software of the device. Thus, USB microscopes using standard, 200x magnification could be suggested as an alternative of videocapillaroscopes in every day rheumatology practice especially in low-budget cases.

УПОТРЕБА НА USB МИКРОСКОП ЗА ОЦЕНКА НА ПАЦИЕНТИ С ФЕНОМЕН НА RAYNAUD В РЕВМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Целта на проучването бе да се оцени употребата на USB микроскоп (DinoLite) за изследване на пациенти с първичен и вторичен феномен на Raynaud (ФР) при ревматични заболявания, при използване на увеличение 200x. **Пациенти и методи:** Проучването представлява ретроспективен анализ на капиляроскопски изображения на 53 пациенти с ФР – първичен и вторичен, в контекста на прогресивна системна склероза (ПСС) и други ревматични заболявания, в т.ч. недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), пресклеродермия и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Капиляроскопските изображения са направени на 8 пръста (II-V двустранно) с помощта на USB микроскоп (DinoLite) при увеличение 200x. Измерени са диаметрите на капилярите (артериално, венозно рамо и апликална бримка), както и броят на капилярите на милиметър и капилярната дължина. Капиляроскопските изображения бяха категоризирани в следните групи: 1. липса на микроангиопатия: а) нормална находка; б) неспецифични промени; 2. наличие на микроангиопатия – склеродермен/склеродермоподобен тип капиляроскопска картина. **Резултати:** Изображения с добра видимост, които позволяват анализ на основните капиляроскопски параметри, бяха получени при всички пациенти (100%). От 53, включени в проучването болни, 14 пациенти са с ПСС, 12 случая – с първичен ФР и 27 – с вторичен ФР при други системни заболявания на съединителната тъкан (22 болни – с НЗСТ, 1 – с пресклеродермия и 4 – със СЛЕ). Склеродермен тип капиляроскопска картина беше установен при 11 пациенти със ПСС и при всички случаи бе възможно класифициране на изображенията в една от трите валидирани фази – ранна, активна и късна. Микроваскуларни промени склеродермоподобен тип са намерени и при 17 от 27 пациенти с други заболявания на съединителната тъкан. При пациенти с първичен ФР капиляроскопското изследване показва нормална находка или неспецифични промени, но без данни за микроангиопатия. **Заключение:** При употреба на USB микроскоп обикновено се получават капиляроскопски изображения с добро качество, които могат да бъдат анализирани и интерпретирани. Това позволява оценка на основните капиляроскопски параметри, включително количествено измерване на капилярните диаметри, капилярната плътност и дължина. Оценката на степента на микроваскуларните промени (стадиране) също е приложима и бе възможна във всички случаи с микроангиопатия. Наличният софтуер, макар и по-малко усъвършенствен от този на видеокапиляроскопите, предоставя възможност за адекватен анализ на капиляроскопските параметри. Изображенията, получени чрез USB микроскоп с увеличение 200x, лесно се класифицират като склеродермен/склеродермоподобен тип, неспецифични промени и нормална находка при използване на софтуера на устройството. В тази връзка USB микроскоп със софтуер, използващ стандартно увеличение 200x може да се използва като алтернатива на видеокапиляроскопията в ежедневната ревматологична практика, особено в случаите с нисък бюджет.

21. Lambova SN, Shirinsky V, Shirinsky I. Chondroitin sulfate for osteoarthritis – is there a risk for cancer: an analysis of Osteoarthritis Initiative Data. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2023; 31(4):21–27.

CHONDROITIN SULFATE FOR OSTEOARTHRITIS – IS THERE A RISK FOR CANCER: AN ANALYSIS OF OSTEOARTHRITIS INITIATIVE DATA

S. Lambova^{1,2}, V. Shirinsky³, I. Shirinsky³

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases “Prof Dr Anton Mitov”, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in Rheumatology, MHAT “Sveti Mina” – Plovdiv

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Abstract: The aim of this study was to evaluate the association between chondroitin sulfate (CS) use and incidence of self-reported cancer during 6-year follow up in the publicly available Osteoarthritis Initiative (OAI) cohort participants. **Materials and Methods:** The current study included analysis of 6-year longitudinal data obtained from the OAI progression (n = 1390) and incidence (n = 3284) subcohorts that are publicly available at <https://nda.nih.gov/oai/>. The inclusion criteria for OAI were the following: age between 45 and 79 years for both subcohorts, symptomatic tibiofemoral knee osteoarthritis (OA) for the progression subcohort, and the presence of established or putative risk factors for incident knee OA for the incidence subcohort. The OAI participants were recruited and enrolled between February 2004 and May 2006 at four recruitment centers in the United States. This study received ethical approval from each recruitment center. All participants provided written informed consent. To reduce the risk of bias, only participants who did not take CS at baseline were included in the analysis (a “new-user” design). **Results:** 570 (18%) new users of CS and 2597 (82%) CS non-users were compared. In the CS user group, 294 (51.6%) participants received CS for more than one year, 291 (33.5%) for more than 2 years, 123 (21.6%) for more than 3 years, and 60 (10.5%) for more than 4 years. None of the participants received CS for more than 5 years. CS users and non-users were of the same age, had similar male/female ratio, and similar body mass index. In the non-user group, there were more African-American participants and there were more current smokers. 160 (6.2%) and 37 (6.5%) cases of incident self-reported cancer in the non-users and user groups were identified. There was no association between the use of CS and incident self-reported cancer in the non-adjusted analyses. The adjustments for age, race and smoking status did not change the results. **Conclusion:** The results of the current study did not show an association between CS use and self-reported cancers. Considering the complex function of CS in the development and progression of malignant tumors, there is a need for further epidemiological studies evaluating CS effects on specific types of cancers and in different genetic backgrounds.

ХОНДРОИТИН СУЛФАТ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗА – СВЪРЗАН ЛИ Е С ПОВИШЕН РИСК ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НЕОПЛАЗМИ: АНАЛИЗ ОТ БАЗАТА ДАННИ OSTEOARTHRITIS INITIATIVE

С. Ламбова^{1,2}, В. Ширински³, И. Ширински³

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Резюме. Целта на проучването бе да се оцени връзката между употребата на хондроитин сулфат (ХС) и честотата на изявата на злокачествени тумори според данни, предоставени от пациентите, за 6-годишен период на проследяване от публично достъпната база данни Osteoarthritis Initiative (OAI). **Материал и методи:** Настоящото проучване включва анализ на 6-годишни лонгитудинални данни, получени от подгрупите с прогресия ($n = 1390$) и с риск от развитие на остеоартроза (ОА) ($n = 3284$) на базата данни OAI, които са публично достъпни на <https://nda.nih.gov/oai/>. Критериите за включване в базата данни OAI са, както следва: възраст между 45 и 79 години за двете подгрупи, симптоматична тибеофеморална ОА на коленни стави за групата с прогресия и наличие на установени или предполагаеми рискови фактори за изява на ОА на колянна става в подгрупата с риск от развитие на ОА. Участниците от базата данни OAI са регистрирани и включени между февруари 2004 г. и май 2006 г. в четири центъра за регистрация в САЩ, като във всеки център включването е одобрено от съответната местна етична комисия и всички пациенти са подписали информирано съгласие. За намаляване на риска от неточна интерпретация бе използван "new-user" дизайн. **Резултати:** Сравнени бяха 570 (18%) случая, включени за първи път на лечение с ХС, и 2597 (82%), които не са употребявали ХС. В групата, лекувана с ХС, 294 (51.6%) участници са получавали терапията за период, по-дълъг от една година, 291 (33.5%) – за повече от 2 години, 123 (21.6%) – за повече от 3 години и 60 (10.5%) – за повече от 4 години. Никой от участниците не е приемал ХС за период, по-дълъг от 5 години. В подгрупите случаи, които използват и които не приемат ХС, се установи сходно разпределение по възраст, пол и body mass index. Намери се по-висока честота на представителите от афроамериканската раса и по-голям брой настоящи пушачи при случаите, които не използват ХС. Установиха се 160 (6.2%) случая на рак в групата, която не използва ХС, и 37 (6.5%) при болните на лечение с ХС по данни, докладвани от пациентите. В общия анализ не се установи връзка между употребата на ХС и изявата на злокачествени неоплазми. След корекция за въздействие на факторите възраст, раса и статус на тютюнопушене отново не се намери такава зависимост. **Заключение:** Резултатите от настоящото проучване не показват връзка между употребата на ХС и развитието на злокачествени тумори по данни на самите пациенти. Като се имат предвид комплексната роля на ХС в развитието и прогресията на злокачествени тумори, нужни са бъдещи епидемиологични проучвания, оценяващи ефектите на ХС върху различни злокачествени неоплазми и при различен генетичен терен.

22. Doncheva-Dilova J, Stoilov N, Lambova SN, Boyadzhieva V. Capillaroscopic changes in patients with Raynaud's phenomenon and occupational diseases. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2024; 32(1): 72–85.

CAPILLAROSCOPIC CHANGES IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON AND OCCUPATIONAL DISEASES

J. Doncheva-Dilova¹, N. Stoilov², S. Lambova^{3,4}, V. Boyadzhieva²

¹Department of Occupational Diseases, Medical University – Sofia, UMHAT "Sv. Iv. Rilski"

²Department of Rheumatology, Medical University – Sofia, UMHAT "Sv. Iv. Rilski"

³Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

Abstract. Capillaroscopy is a non-invasive method of leading importance for the early diagnosis of progressive systemic sclerosis and other systemic rheumatic diseases with manifestations of Raynaud's phenomenon. Capillaroscopic changes in patients with occupational diseases are still scarce and poorly defined. Of interest is vibration disease, in which small blood vessels are affected with the appearance of "occupationally induced Raynaud's phenomenon". Most studies reported dystonias with observation of spastic capillaries, dilated capillaries, aneurysmal dilations, pericapillary edema, hemorrhages, avascular areas. An important consideration for rheumatology practice is that scleroderma is not observed in these patients – a similar type of microangiopathy characteristic of rheumatic diseases, which in the early stages is defined by the presence of giant capillaries with a diameter of a capillary arm over 50 µm. At present, there is no standardization for the changes in microcirculation that develop as a result of the risk factors of the work environment, which is probably related to the variability of the findings given the different duration and intensity of exposure, as well as to the possible impact of a combination of occupational risk factors.

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФЕНОМЕН НА RAYNAUD И ПРОФЕСИОНАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Ж. Дончева-Дилова¹, Н. Стоилов², С. Ламбова^{3,4}, В. Бояджиева²

¹Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“

²Катедра по ревматология, Медицински университет – София, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

Резюме. Капиляроскопията е неинвазивен метод с водещо значение за ранната диагностика на прогресивната системна склероза и други системни ревматични заболявания с прояви на феномен на Raynaud. Все още оскъдни и недобре дефинирани са капиляроскопските промени при пациенти с професионални заболявания. Интерес представлява вибрационната болест, при която се наблюдава засягане на малките кръвоносни съдове с изява на „професионално обусловен феномен на Raynaud“. При повечето проучвания са докладвани дистонии със спастични капиляри, дилатирани капиляри, аневризмени разширения, перикапилярн едем, хеморагии, аваскуларни зони. Важно съображение за ревматологичната практика е, че при тези болни не се наблюдава склеродермоподобен тип микроангиопатия, характерна за ревматичните заболявания, която в ранните стадии се дефинира при наличие на гигантски капиляри с диаметър на капилярно рамо над 50 μm . Към момента няма стандартизация за промените в микроциркулацията, развиващи се вследствие на рисковите фактори на работната среда, което вероятно е свързано с вариабилност на находките предвид различната продължителност и интензивност на експозицията, както и с евентуалното въздействие на комбинация от професионални рискови фактори.

23. Lambova SN, Stoilov N Boyadzhieva V. Capillaroscopy in primary Raynaud's phenomenon – is it devoid of changes? *Rheumatology (Bulgaria)*. 2024; 32(1): 86–95.

**CAPILLAROSCOPY IN PRIMARY RAYNAUD'S PHENOMENON –
IS IT DEVOID OF CHANGES?**

S. Lambova^{1,2}, N. Stoilov^{3,4}, V. Boyadzhieva^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

³Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

⁴UMHAT "Sveti Ivan Rilski" – Bulgaria

Abstract. Raynaud's phenomenon (RP) is a common clinical syndrome in rheumatology and represents a clinical sequel of recurrent reversible vasospasm of small peripheral arteries and arterioles provoked by cold exposure and emotional stress. RP is classified into two major categories – primary RP in the absence of an underlying disease and secondary RP that is in the context of another disease. The differentiation between primary and secondary RP is of crucial importance in clinical practice because patients with primary RP are with benign course while those with secondary RP require further differentiation and establishment of the precise diagnosis and treatment. The diagnosis of RP is clinical and some clinical features (severity of vasospastic attacks, thumb involvement, appearance of digital ulcers or necrosis) differentiate primary from secondary RP. However, precise differential diagnosis between primary and secondary RP requires laboratory assessment including immunologic screening and capillaroscopic examination. In primary RP, the pathological microcirculation with inadequate acclimatization prior to capillaroscopic examination may lead to visualization of comma-like appearance of capillaries, interrupted blood flow and their morphology could not be adequately analyzed. Moreover, the zones with compromised perfusion may be wrongly interpreted as avascular areas. The skin temperature should be normal during capillaroscopic examination to avoid mistakes related to intermittent changes in the blood flow. Our experience and current literature data suggest that the diagnosis of primary RP is confirmed in overall context in the absence of capillaroscopic features of microangiopathy. However, minor microvascular changes are common findings, especially presence of dilated capillaries that might be related to altered vascular tone as a consequence of recurrent vasospastic attacks. In rare cases, "scleroderma" type microangiopathy (i.e., giant capillaries, avascular areas, neoangiogenesis in association with devascularization and capillary derangement) could be observed in patients, whose clinical symptoms, laboratory and immunological findings are compatible with the diagnosis of primary RP. They should be labeled "suspected secondary RP" and require close follow-up.

КАПИЛЯРОСКОПСКА КАРТИНА ПРИ ПЪРВИЧЕН ФЕНОМЕН НА RAYNAUD – ЛИПСВАТ ЛИ ПРОМЕНИ?

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Феноменът на Raynaud (ФР) е често срещан клиничен синдром в ревматологията. Представява клинична изява на рецидивиращ обратим вазоспазъм на малките периферни артерии и артериоли, провокиран от експозиция на студ и емоционален стрес. ФР се класифицира в две основни категории – първичен ФР, при липса на подлежаща патология, и вторичен ФР, който е в контекста на друго заболяване. Разграничаването на първичен от вторичен ФР е изключително важно в клиничната практика, тъй като за пациентите с първичен ФР е отличително доброкачественото протичане, докато при тези с вторичен ФР се изисква допълнително диференциране за поставяне на точна диагноза и избор на лечение. Диагнозата ФР е клинична и някои характеристики в протичането служат за разграничаване на първичните от вторичните форми, в т.ч. тежест на атаките на вазоспазъм, засягане на палеца, поява на дигитални улцерации или некрози. Прецизната диференциална диагноза между първичен и вторичен ФР обаче изисква лабораторна оценка, включително имунологични изследвания и провеждане на капиляроскопия на нокътна гънка. При първичния ФР патологичните промени в микроциркулация с недостатъчна аклиматизация преди капиляроскопското изследване могат да доведат до визуализация на капиляри, подобни на запетая, зърнист кръвоток, при което капилярната морфология не може да бъде прецизно анализирана и зоните с компрометирана перфузия могат да бъдат погрешно интерпретирани като аваскуларни. За да се избегнат грешки, свързани с периодични промени в кръвотока, кожната температура трябва да бъде нормална по време на капиляроскопското изследване. Нашият опит и настоящите литературни данни сочат, че при капиляроскопия на нокътна гънка при пациенти с първичен ФР диагнозата се потвърждава в цялостен контекст при липса на капиляроскопски данни за микроангиопатия. От друга страна, често се установяват минимални микроваскуларни промени, особено дилатирани капиляри, което може да е свързано с променен съдов тонус като последица от повтарящите се пристъпи на вазоспазъм. В редки случаи може да се наблюдава склеродермен тип микроангиопатия (гигантски капиляри, аваскуларни зони, неоангиогенеза в комбинация с деваскуларизация и нарушение в поддръждането) при пациенти, при които клиничните, лабораторните и имунологичните находки са в подкрепа на диагнозата първичен ФР. Тези случаи следва да бъдат означени като „суспектен вторичен ФР“ и изискват регулярно проследяване.

I. Б. РЕЗЮМЕТА НА ДОКЛАДИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ПУБЛИКУВАНИ В РЕФЕРИРАНИ ИЗДАНИЯ

24. Ламбова С, Куртева Е, Джамбазова С, Василев Г, Кюркчиев Д, Генева-Попова М. Капиляроскопия и имунологичен профил при прогресивна системна склероза. Национална конференция по ревматология 16-19 септември 2021 Хотели RIU, Свети Влас. *Ревматология (България)*. 2021; 3: 13-15.

КАПИЛЯРОСКОПИЯ И ИМУНОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ ПРИ ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

С. Ламбова^{1,2}, Е. Куртева^{3,4}, С. Джамбазова^{1,5}, Г. Василев^{3,4}, Д. Кюркчиев^{3,4}, М. Генева-Попова^{1,5}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

²Отделение по ревматология, МБАЛ “Св. Мина” – Пловдив, България

³Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ “Свети Иван Рилски” – София, България

⁴Катедра по клинична имунология, Медицински факултет, Медицински университет – София, България

⁵Клиника по ревматология, УМБАЛ “Свети Георги” – Пловдив, България

Интересен е въпросът за асоциацията на капиляроскопските промени и имунологичните прояви при прогресивна системна склероза (ПСС). Наблюдавана е корелация между наличието на анти-Scl-70 антитела и по-напреднали микроваскуларни промени – “активна” и “късна” фаза. От друга страна, в практиката навлиза приложението на разширен профил автоантитела, асоциирани с ПСС, част от които не са включени в класификационните критерии за заболяването, но също имат диагностичен потенциал. Асоциацията им с капиляроскопските промени при ПСС не е оценявана.

В настоящото пилотно проучване са включени 19 пациенти със сигурна диагноза ПСС, 16 с ограничена и 3 с дифузна форма на кожно ангажиране, на възраст 51.56 ± 15.07 години. При всички пациенти бяха налице прояви на феномен на Raynaud на пръстите на ръцете. Капиляроскопското изследване беше проведено на 8 пръста на ръцете (II + V двустр.), като е анализирано наличието на гигантски капиляри, хеморагии, неоангиогенеза, средна капилярна плътност. При наличие на “склеродермен” тип капиляроскопски промени беше извършено стадиране по Cutolo и съавт. (2000) – “ранна”, “активна” и “късна” фаза. При отсъствие на капиляроскопски данни за микроангиопатия находката бе определена като нормална или като наличие на неспецифични промени (дилатирани, нагънати капиляри, хеморагии). При откриване на капиляроскопски находки от различни стадии на различните пръсти, като заключение бяха отчитани най-напредналите микроваскуларни промени. За изследване на асоциирани със склеродермията автоантитела беше използван имуноблот-тест EUROLINE Systemic Sclerosis за оценка

на панел от 13 различни склеродермни антигена: Scl-70, CENPA, CENPB, RNAP-III (11kDa), RNAP-III (155 kDa), Fibrillarin (U3-RNP), NOR90, Th/To, PM/Scl-100, PM/Scl-75, Ku, PDGFR, Ro52.

При 73.7% (n = 14) от изследваните болни се установиха “склеродермен” тип капиляроскопски промени, а при 26.3% (n = 5) липсваха данни за микроангиопатия (неспецифични промени, n = 3; нормална находка, n = 2). При пациентите с ПСС, положителни за антитела срещу Scl-70 (n = 7), бе налице сигнификантно по-ниска капилярна плътност и по-висока честота на “активна” и “късна” фаза капиляроскопски промени спрямо болните, негативни за анти-Scl-70 антитела (p < 0.05). Пациентите с ПСС, положителни за антитела срещу RNAP III (субединица 155) (n = 4) имаха сигнификантно по-висока средна капилярна плътност спрямо случаите с отрицателни анти-RNAP III – 155 антитела (n = 15), като при 3 от тях не се регистрира микроангиопатия, а при един случай бе налице “ранна” фаза “склеродермен” тип капиляроскопски промени. Интересен е фактът, че при 3 от петимата пациенти без капиляроскопски признаци за микроангиопатия се установиха положителни анти-RNAP III – 155 антитела, а пробите за общи АНА бяха положителни във висок титър 1:1280 при трима от болните и 1:320 в другите два случая.

В настоящото пилотно проучване се потвърди наблюдаваната и от други автори асоциация между авансирани капиляроскопски промени при ПСС и положителни анти-Scl-70 антитела, които вероятно имат отношение към прогресията на микроваскуларната патология. Като ново наблюдение се установи наличието на положителни анти-RNAP III – 155 антитела при болни без или с начална микроангиопатия. Изучаването на асоциацията на капиляроскопските промени при ПСС с диагностични и патогенетични антитела се очаква да обогати съвременното познание относно патогенезата, типизирането и прогнозата на заболяването.

Проучването е финансирано от вътреуниверситетски проект на МУ – Пловдив, № НО-04/2020 г.

CAPILLAROSCOPY AND IMMUNOLOGICAL PROFILE IN SYSTEMIC SCLEROSIS

S. Lambova^{1,2}, E. Kurteva^{3,4}, S. Dzhambazova^{1,5}, G. Vasilev^{3,4}, D. Kyurkchiev^{3,4}, M. Geneva-Popova^{1,5}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

²Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv, Bulgaria

³Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital "St. Ivan Rilski – Sofia, Bulgaria

⁴Department of Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria

⁵Clinic in Rheumatology, UMHAT "Sveti Georgi" – Plovdiv, Bulgaria

Interesting is the question about presence of association between capillaroscopic changes and immunological findings in systemic sclerosis (SSc). A correlation between the presence of anti-Scl-70 antibodies and more advanced microvascular changes has been observed i.e., "active" and "late" phase. Of note, analysis of extended profile of SSc-associated autoantibodies is more widely used in clinical practice. Some of these antibodies are not included in the current classification criteria of SSc but also inherit diagnostic potential. Their association with capillaroscopic changes in SSc has not been evaluated.

19 patients with definite diagnosis SSc were included in the current pilot study, 16 with limited and 3 with diffuse cutaneous involvement, mean age 51.56 ± 15.07 years. Raynaud's phenomenon of the fingers was present in all patients. Capillaroscopic examination was performed at 8 fingers (II + V bilaterally) and presence of standard capillaroscopic parameters was analyzed i.e., giant capillaries, haemorrhages, neoangiogenesis, mean capillary density. In cases with "scleroderma" type capillaroscopic pattern, the changes were classified according to the staging suggested by Cutolo et al. (2000) – "early", "active" and "late" phase. In cases without capillaroscopic features of microangiopathy, the findings were determined as normal or nonspecific findings (dilated, tortuous capillaries, haemorrhages). In the presence of different degree of capillaroscopic changes of different fingers, the most advanced microvascular pathology was considered as a conclusion. For assessment of scleroderma-associated autoantibodies, immunoblot test EUROLINE Systemic Sclerosis was used that includes a panel of 13 scleroderma autoantigens i.e., Scl-70, CENPA, CENPB, RNAP-III (11kDa), RNAP-III (155 kDa), Fibrillarin (U3-RNP), NOR90, Th/To, PM/Scl-100, PM/Scl-75, Ku, PDGFR, Ro52.

In 73.7% (n = 14) of the examined patients "scleroderma" type capillaroscopic changes were found, and in 26.3% (n = 5) capillaroscopic features of microangiopathy were absent (nonspecific changes, n=3; normal findings, n = 2). In SSc patients with positive anti- Scl-70 (n = 7) antibodies, significantly lower mean capillary density was observed as well as higher frequency of "active" and "late" phase capillaroscopic changes as

compared with the patients negative for anti-Scl-70 antibodies ($p < 0.05$). SSc patients with positive antibodies against RNAP III (subunit 155) (n = 4) had significantly higher mean capillary density as compared with anti-RNAP III – 155 negative cases (n = 15). In three of them capillaroscopic features of microangiopathy were not detected and in one case there was an "early" phase "scleroderma" pattern. Interestingly, in 3 of overall 5 cases without capillaroscopic signs of microangiopathy, anti-RNAP III – 155 antibodies were detected and ANA were positive in a high titer of 1:1280 in 3 patients and 1:320 in 2 cases.

In the current pilot study, the association between more advanced capillaroscopic changes and presence of anti-Scl-70 autoantibodies was confirmed. This has been also observed by other authors and anti-Scl-70 autoantibodies may be related to progression of microvascular pathology. As a novel observation positive anti-RNAP III – 155 antibodies were found in SSc patients without or with early microangiopathy. Studying the association between capillaroscopic changes with diagnostic and pathogenic autoantibodies in SSc is expected to improve current knowledge about pathogenesis, classification and prognosis of the disease.

The study is financed by project of Medical University – Plovdiv, № SD-04/2020.

25. Ламбова С. Метаболитен тип остеоартроза на коленни стави – клинични и лабораторни характеристики. Национална конференция по ревматология 16-19 септември 2021 Хотели RIU, Свети Влас. *Ревматология (България)*. 2021; 3: 35-36.

МЕТАБОЛИТЕН ТИП ОСТЕОАРТРОЗА НА КОЛЕННИ СТАВИ – КЛИНИЧНИ И ЛАБОРАТОРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

С. Ламбова

Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

Коленните стави са най-често засегнати при остеоартроза (ОА). Асоциация с наличието на метаболитен синдром е установена освен при ОА на коленни стави, където роля играе и механичното натоварване от придружаващото затлъстяване, но и при ОА на ръка, което от своя страна е в подкрепа на действието на системни фактори. Поради високата честота на затлъстяването и други компоненти на метаболитния синдром при част от пациентите с ОА на коленни стави, както и поради наличието на асоциация с повишени нива на лептин и високочувствителен CRP се предлага хипотезата за съществуване на метаболитен тип ОА на коленни стави, но към момента липсват утвърдени критерии за класификация. В собствено проучване при 73 пациенти със симптоматична, първична ОА на коленни стави (43 с придружаващо затлъстяване и $\text{body mass index/BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ и 30 болни с $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$, от II до IV рентгенов стадий по Kellgren–Lawrence) се установиха сигнификантно по-високи нива на лептин и резистин при болните с ОА и затлъстяване в сравнение със здрави контроли. Интересен е фактът, че серумните нива на лептин корелират с рентгеновия стадий на заболяването, респ. по-високи нива бяха налице при пациенти от по-напреднал – III и IV, рентгенов стадий. Установиха се нови клинични корелации при пациентите с изолирана ОА на коленни стави, които бяха значително по-млади и с по-висок BMI в сравнение с болните, при които ОА бе комбинирана с друга локализация (спондилоартроза, ОА на тазобедрена става, генерализирана ОА). В проучването бяха обхванати болни със симптоматична, първична, рентгенологично потвърдена ОА, на възраст между 35 и 87 години (средна възраст 66 години). Въпреки че възрастта над 50 г. е утвърден клиничен класификационен критерий за ОА на коленни стави, нови проучвания сочат, че е налице нарастване на честота на заболяването при пациенти под 40 г. При пациентите с изолирана ОА на коленни стави се установиха и значително по-високи нива на лептин и резистин в сравнение със случаите, при които бе налице ОА и с друга ставна локализация. Тези

данни са в подкрепа на хипотезата, че затлъстяването води до по-ранно развитие на ОА на коленни стави преди развитие на ОА с друга локализация, както и че метаболитният тип ОА на коленни стави е специфичен фенотип на заболяването, чиито класификационни критерии предстои да бъдат прецизно дефинирани. Хетерогенният характер на ОА по отношение на локализация и доминиращ патогенетичен механизъм е в основата на незадоволителния ефект на терапиите, целящи забавяне на структурната прогресия. В тази връзка персонализиран подход при болните с метаболитен тип ОА на коленни стави включително приложение на комбинация от медикаменти, повлияващи както ОА, така и метаболитния синдром, се очаква да доведе до успешен терапевтичен протокол с болестомодифициращо действие.

METABOLIC TYPE OF KNEE OSTEOARTHRITIS – CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

S. Lambova

Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina", Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Knee is the most commonly affected joint in osteoarthritis (OA). The association between presence of metabolic syndrome and OA is observed not only for knee joint, where mechanical overload plays a role, but also for hand OA that supports the idea for the action of systemic factors. The high frequency of obesity and other components of metabolic syndrome in a part of the patients with knee OA as well as the association with high levels of leptin and high-sensitivity CRP lead to the hypothesis for existence of metabolic type of knee OA, but classification criteria for this disease subtype are not yet established. In an own study in 73 patients with symptomatic primary knee OA (43 with accompanying obesity and body mass index/BMI ≥ 30 kg/m² and 30 patients with BMI < 30 kg/m², from II to IV radiological stage according to Kellgren–Lawrence scale), significantly higher leptin and resistin levels were found in cases with OA and obesity as compared with healthy subjects. Interestingly, serum leptin levels correlated with radiological stage of the disease i.e., higher levels were present in cases with more advanced structural changes (III and IV radiological stage). Novel clinical correlations were found in patients with isolated knee OA, who were significantly younger and with higher BMI as compared with patients, in whom there was OA with other localization (spondyloarthritis, hip OA, generalized OA). On note, cases with symptomatic, primary, radiologically-confirmed OA at the age between 35 and 87 years (mean age 66 years) were included in the study. Although the age above 50 years is an established classification criterion for knee OA, recent studies report about increase in the incidence of the disease in patients below 40 years. In patients with isolated knee OA, significantly higher leptin and resistin levels were found in comparison with cases with OA combined with involvement of other joints. These data support the hypothesis that presence of obesity leads to earlier development of knee OA before appearance of osteoarthritic process with other localization as well as the notion that metabolic knee OA represents specific phenotype of the disease, whose classification criteria are to be precisely defined. Heterogeneous nature of OA regarding localization and dominant pathogenic mechanism is the major reason for unsatisfactory therapeutic effect in relation to slowing of structural progression. In this regard personalized therapeutic approach in patients with metabolic type knee OA, including combined therapy that influences both OA and metabolic syndrome is expected to lead to successful disease-modifying treatment protocol.

26. Lambova SN. The utility of USB capillaroscope for assessment of Raynaud's phenomenon patients. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1256-1257.

THE UTILITY OF USB CAPILLAROSCOPE FOR ASSESSMENT OF RAYNAUD'S PHENOMENON PATIENTS

S. Lambova¹. ¹Medical University - Plovdiv, Department of propaedeutics of Internal Diseases, Plovdiv, Bulgaria

Background: Videocapillaroscopy is the gold standard for evaluation of nailfold capillaries and the major tool used for differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon (RP) in rheumatology practice. However, nowadays, there are also accessible alternatives such as USB capillaroscopes, which offer the opportunity to apply capillaroscopic examination at a significantly lower price.

Objectives: The aim of the current study was to study the utility of USB capillaroscope (Dinolite) via assessment of capillaroscopic images obtained by patients with primary and secondary RP in rheumatic diseases.

Methods: The study represents analysis of capillaroscopic images of 32 patients with RP – primary and secondary in the context of SSc or other rheumatic diseases i.e., undifferentiated connective tissue disease (UCTD) and systemic lupus erythematosus (SLE). All the patients had signed an informed consent for participation in a study of their capillaroscopic, laboratory and clinical associations. The study represents retrospective analysis of the capillaroscopic images obtained from 8 fingers (II-V bilaterally) using USB capillaroscope (Dinolite) at magnification 200x. Capillary diameters were measured (arterial, venous and apical loop) as well as the number of capillaries per millimeter. The capillaroscopic images were categorized into the following groups i.e., I. Absence of microangiopathy: i) normal pattern, ii) nonspecific changes (dilated capillaries with arterial diameter > 0.015mm, venous > 0.020mm; haemorrhages and/or other nonspecific changes), II. Presence of microangiopathy i.e., "scleroderma"/"scleroderma-like" pattern. Presence of giant capillaries with capillary diameter >0.050mm was considered as a sufficient criterion for classifying the image as "scleroderma"/"scleroderma-like" pattern. For "scleroderma" type images in SSc patients staging of Cutolo et al (2000) was used i.e., "early", "active", "late" phase (1).

Results: Images suitable for analysis with good visibility that permits analysis of the major capillaroscopic parameters were available in all patients. Among 32 included patients, 9 patients were with SSc, 12 cases with primary RP, and 10 patients with secondary RP in other CTD (7 patients with UCTD and 3 patients with SLE). „Scleroderma“ pattern was detected in 6 patients with SSc and in all these cases the capillaroscopic images were classifiable into one of the three distinct phases i.e., "early", "active" and "late" phase. Presence of microvascular changes ("scleroderma-like" pattern) was detected also in 5 among the 10 patients with other CTD i.e., UCTD and SLE. In primary RP patients capillaroscopy revealed either normal pattern or nonspecific findings but without features of microangiopathy.

Conclusion: Good capillaroscopic images, which could be analyzed and interpreted, are usually obtained using USB capillaroscope. This permits evaluation of the major capillaroscopic parameters. The available software although less sophisticated vs those of videocapillaroscopes, gives the opportunity for measurement of capillary diameters, mean capillary density, etc. The images received from USB capillaroscope are easily classified into "scleroderma", "scleroderma-like", non-specific changes and normal pattern. The most important conclusion from capillaroscopy is about presence or absence of microangiopathy. This was easily detected via USB capillaroscope that could be suggested as an ideal alternative for videocapillaroscopes in every day rheumatology practice especially at low budget cases. Measurements of capillary diameters and capillary density provide quantitative data that make these devices also appropriate for scientific research.

Употреба на USB микроскопи за оценка на пациенти с феномен на Raynaud

Въведение: Видеокапилароскопията е златен стандарт за анализ на капилярите на нокътната гънка и основен метод използван за диференциране на първичен от вторичен феномен на Raynaud (ФР) в ревматологичната практика. Понастоящем има и достъпна алтернативна техника за провеждане на капиляроскопия като USB микроскопите, които предлагат възможност за прилагане на капиляроскопско изследване на значително по-ниска цена.

Цел: Целта на настоящото проучване бе да се оценят възможностите за използване на USB микроскоп (DinoLite) за оценка на капиляроскопски

изображения при пациенти с първичен и вторичен ФР при ревматични заболявания.

Методи: Анализирани са капиляроскопски изображения на 32 пациенти с ФР – първичен и вторичен в контекста на прогресивна системна склероза (ПСС) или други ревматични заболявания, в т.ч. недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в проучването. Изследването представлява ретроспективен анализ на капиляроскопските изображения, получени от 8 пръста (II÷V двустранно) с помощта на USB микроскоп (DinoLite) при увеличение 200x. Измерени се диаметрите на капилярите (артериално, венозно и апикална част), както и броят на капилярите на милиметър. Капиляроскопските изображения бяха категоризирани в следните групи: 1) липса на микроангиопатия: 1.1. нормална находка; 1.2. неспецифични промени (дилатирани капиляри с артериален диаметър > 0.015 mm, венозен > 0.020 mm; хеморагии и/или други неспецифични промени); 2) наличие на микроангиопатия: "склеродермен"/"склеродермо-подобен" тип. Наличието на гигантски капиляри с наличие на диаметър над >0.050 mm е достатъчен критерий за класифициране на изображението като „склеродермен”/„склеродермо-подобен” тип. За „склеродермния“ тип капиляроскопска находка при пациенти с ПСС е използвано стадиране на Cutolo et al (2000): „ранна“, „активна“, „късна“ фаза.

Резултати: Изображения, подходящи за анализ с добра видимост, която позволява анализ на основните капиляроскопски параметри, бяха налични при всички болни. От 32 изследвани болни, 9 бяха с ПСС, 12 случая с първичен ФР и 10 пациенти с вторичен ФР при други системни ревматични заболявания (7 болни с НЗСТ и 3 - със СЛЕ). „Склеродермен“ тип капиляроскопска картина бе установена при 6 пациенти с ПСС и във всички тези случаи капиляроскопските изображения бяха класифицирани в една от трите фази - „ранна“, „активна“ и „късна“ фаза. Наличие на микроваскуларни промени (“склеродермо-подобен”) бяха наблюдавани при 5 от 10-те пациенти с други системни ревматични заболявания – НЗСТ и СЛЕ. При пациенти с първичен ФР при капиляроскопия се установи наличие на нормална находка или неспецифични промени, но без данни за микроангиопатия.

Заклучение: Получените капиляроскопски изображения с USB микроскоп са с добро качество и могат да бъдат анализирани и интерпретирани. Това позволява оценка на основните капиляроскопски параметри. Наличният софтуер, макар и по-малко усъвършенстван в сравнение с този на видеокапиляроскопите, дава възможност за измерване на капилярните диаметри, средна капилярна плътност и др. Изображенията, получени с USB микроскоп лесно се класифицират на „склеродермен“, „склеродермо-подобен“ тип, неспецифични промени и нормална находка. Най-същественото заключение от капиляроскопското изследване е относно наличието или липсата на микроангиопатия. Това бе лесно установено при използването на USB микроскоп, който може да бъде предложен като добра алтернатива на видеокапиляроскопите в ежедневната ревматологична практика, особено при случаи с нисък бюджет. Измерванията на диаметрите на капилярите и капилярната плътност предоставят количествени данни, които правят тези устройства подходящи и за научни изследвания.

27. Lambova SN. “Scleroderma-like” pattern as a presenting feature of connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1257.

“SCLERODERMA-LIKE” PATTERN AS A PRESENTING FEATURE OF CONNECTIVE TISSUE DISEASES

S. Lambova¹. ¹Medical University - Plovdiv, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Plovdiv, Bulgaria

Background: The role of capillaroscopy for early diagnosis of systemic sclerosis (SSc) is well-known and pathological capillaroscopic pattern is a component of the new set of criteria for SSc (EULAR/ACR 2013). While it is also known that similar microvascular changes i.e., “scleroderma-like” could be observed in other rheumatic diseases i.e., undifferentiated connective tissue disease (UCTD), overlap syndromes, systemic lupus erythematosus (SLE), etc., the data about the time of their appearance in other rheumatic diseases different from SSc are scarce.

Objectives: The aim of the study was to evaluate the prevalence of capillaroscopic features of microangiopathy in Raynaud's phenomenon (RP) patients at the time of their first referral to rheumatology setting.

Methods: 22 in- and outpatients were included in the study that were referred for consultation in our rheumatology unit in the last 6 months. Inclusion criteria were presence of RP at their first consultation or still unclear diagnosis. Presence of known rheumatic disease diagnosed at previous consultation with rheumatologist as well as signs of definite diagnosis SSc were exclusion criteria. All the patients underwent capillaroscopic examination with USB capillaroscope Dinolite (magnification 200x). Routine laboratory tests were ordered i.e., complete blood count, ESR, CRP, biochemistry as well as immunological tests. ANA test was performed in all patients while antibodies against extractable nuclear antigens, antiphospholipid antibodies or other tests were ordered depending on the clinical presentation and overall context. The patients signed an informed consent for participation of the study.

Results: 12 of the examined patients were diagnosed with primary RP and their capillaroscopic examination revealed absence of microangiopathy i.e., normal pattern or non-specific changes (mainly dilated capillaries). In 7 patients the final diagnosis was UCTD and 4 of them exhibited microvascular pathology i.e. “scleroderma-like” pattern, while in 3 cases the capillaroscopic findings were non-specific. Among other patients 1 case was diagnosed with prescleroderma with “early” phase “scleroderma” pattern (according to definition of Cutolo et al., 2000 (1)), 1 case was with onset of SLE (“scleroderma-like” pattern, active phase) and in one case the microvascular pathology that included single giant capillary loop no other signs of connective tissue disease were found and the final conclusion was “suspected secondary” RP with necessity for a regular follow-up.

Conclusion: In conclusion, definite features of microvascular pathology, known as “scleroderma-like” capillaroscopic pattern, could be observed as an initial pathological feature in CTD different from SSc such as UCTD and SLE and the overall diagnosis should be made in the overall context. Capillaroscopy inherits high significance in patients with UCTD, in whom clinical presentation could be obscure in the beginning and identification of microvascular capillaroscopic pathology is among the crucial signs to support the diagnosis. Future studies are necessary to delineate the role of microvascular pathology for prediction of future evolution of UCTD.

“Склеродермо-подобен” тип капиляроскопска картина като начална проява при системни заболявания на съединителната тъкан

Въведение: Ролята на капиляроскопията за ранна диагностиката на прогресивната системна склероза (ПСС) е добре известна и патологичната капиляроскопска

находка е включена в новите класификационни критерии за ПСС (EULAR/ACR 2013). Известно е, че подобни микроваскуларни промени, „склеродермо-подобен“ тип могат да се наблюдават и при други ревматични заболявания като недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), синдроми на припокриване, системен лупус еритематозус (СЛЕ) и др. Данните относно времето на появата им при други ревматични заболявания, различни от ПСС са ограничени.

Цел: Целта на проучването е да се оцени честота на микроангиопатията, оценена капиляроскопски при пациенти с феномен на Raynaud (ФР) по време на първата им консултация с ревматолог.

Методи: В проучването са включени 22 болни лекувани амбулаторно и в стационар в нашия център през последните 6 месеца. Включващи критерии бяха – наличие на ФР при първа консултация с цел диагностично уточняване. Наличието на сигурна диагноза ПСС или диагностицирано в миналото ревматично заболяване бяха изключващи критерии. При всички пациенти бе проведена капиляроскопия като се използваше USB микроскоп DinoLite (увеличение 200x). Бяха проведени рутинни лабораторни изследвания като пълна кръвна картина, СУЕ, CRP, биохимия, имунологични изследвания. АНА скрининг бе проведен при всички пациенти, докато антитела срещу екстрахируеми нуклеарни антигени, антифосфолипидни антитела или други изследвания бяха назначавани в зависимост от клиничните прояви и цялостния контекст. Пациентите са подписали информирано съгласие за участие в проучването.

Резултати: 12 от изследваните пациенти бяха диагностицирани като първичен ФР и при капиляроскопия не се установиха данни за микроангиопатия. При тях бяха налице нормална находка или неспецифични промени (основно дилатирани капиляри). При 7 болни окончателната диагноза бе НЗСТ и при 4 от тях се установи „склеродермо-подобен“ тип капиляроскопска картина, докато в 3 случая промените бяха неспецифични. От останалите болни 1 случай бе диагностициран като пресклеродерма с наличие на „ранна“ фаза „склеродермен“ тип капиляроскопска картина (според дефиницията на Cutolo и съавт., 2000),

1 болен бе с дебют на СЛЕ (със „склеродермо-подобен“ тип капиляроскопска картина, „активна“ фаза) и в 1 случай микроваскуларната патология включваше наличие на единична гигантска капилярна бримка, без други признаци на

системно заболяване на съединителната тъкан (заключение „суспектен вторичен” ФР, индициран за краткосрочно проследяване).

Заключение: В заключение, "склеродермо-подобен" тип капиляроскопска картина може да се наблюдава като първоначална изява при заболявания различни от ПСС, в т.ч. НЗСТ и СЛЕ, поради което финалната диагноза се поставя в цялостен контекст. Капиляроскопията е от ключово значение при пациенти с НЗСТ, при които клиничната изява в началото може да е неспецифична и идентифициране на микроваскуларна патологията чрез капиляроскопия е сред ключовите находки в подкрепа на диагнозата. Необходими са бъдещи проучвания за оценка на ролята на микроангиопатията за прогнозиране на еволюция на НЗСТ.

28. Ламбова С, Куртева Е, Джамбазова С, Генева-Попова М, Кюркчиев Д.

Недиференцирано заболяване на съединителната тъкан с периферен съдов синдром – капиляроскопски и имунологични находки. Национална конференция по ревматология 29 септември – 2 октомври 2022г. хотел Интернационал, к.к.

Златни пясъци. *Ревматология (България)*. 2022; Suppl 2: 19-21.

НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН С ПЕРИФЕРЕН СЪДОВ СИНДРОМ – КАПИЛЯРОСКОПСКИ И ИМУНОЛОГИЧНИ НАХОДКИ

С. Ламбова^{1,2}, Е. Куртева^{3,4}, С. Джамбазова^{1,5}, М. Генева-Попова^{1,5}, Д. Кюркчиев^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина" – Пловдив, България

³Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София, България

⁴Катедра по клинична имунология, Медицински факултет, Медицински университет – София, България

⁵Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Георги" – Пловдив, България

При проследяване пациентите с недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) може да развият добре дефинирано ревматично заболяване, най-често прогресивна системна склероза (ПСС) и системен пупус еритематозус (СЛЕ). В този случай НЗСТ може да бъде предстатий на системно заболяване на съединителната тъкан (СЗСТ). От друга страна, пациентите могат да останат в спектъра на диагнозата НЗСТ със стабилен клиничен ход и благоприятна прогноза, особено при продължителност на заболяването над 3 години (стабилно НЗСТ). Феноменът на Raynaud (ФР) и артралгиите са сред най-честите клинични находки при НЗСТ.

Целта на проучването е да се изследва разширен панел на асоциирани със склеродермията автоантитела при пациенти с обективно документиран ФР, при които е налице поне един неспецифичен клиничен симптом извън ФР или капиляроскопски признаци за микроангиопатия или положителен резултат за АНА скрининг и не се покриват критериите за определено ревматично заболяване.

В проучването са включени 15 пациенти с ФР (14 жени и 1 мъж), съгласно включващите критерии. Средната възраст на пациентите е 36.33 ± 13.29 години (диапазон 19-59 години). При всички пациенти е проведено капиляроскопско изследване с видеокapиляроскоп. Изследван е разширен панел на асоциирани със склеродермията автоантитела, като е използван имуноблот-тест (EUROLINE Systemic Sclerosis), съдържащ 13 антигена, характерни за ПСС. Изследвани са и диагностични автоантитела за СЛЕ (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-cardiolipin, anti-beta-2-glycoprotein), както и anti-RNP анти тяло. Пациентите са подложени на клиничен и капиляроскопски контрол за период между 6 месеца и 3 години.

При трима болни с ФР и капиляроскопски признаци за ранна фаза склеродермоподобна микроангиопатия общите АНА, разширеният имуноблоттест и останалите автоантитела бяха негативни и тези случаи се класифицираха като суспектен вторичен ФР. Останалите 12 пациенти покриват критериите за НЗСТ с ФР с поне един неспецифичен клиничен симптом за СЗСТ извън ФР или положителен тест за общи АНА. При 7 от тези случаи (58%) бяха наблюдавани капиляроскопски признаци за склеродермоподобен тип микроангиопатия ранна фаза, като за периода на проследяване не се регистрира влошаване на капиляроскопската находка. При останалите 5 болни капиляроскопското изследване показва неспецифични промени. При 5 от пациентите с НЗСТ и капиляроскопски признаци за ранна микроангиопатия единствената патологична находка от имунологичните изследвания бе положителният тест за общи АНА, докато антителата от склеродермния панел, антителата, диагностични за СЛЕ, и anti-RNP анти тялото бяха негативни. При 7 от болните с НЗСТ се откриха положителни и други автоантитела, като най-често това бяха антицентромерни антитела (4 пациенти). Сред тях при един случай антицентромерните антитела бяха асоциирани с капиляроскопски признаци за склеродермоподобен тип микроангиопатия, докато при останалите три случая липсваха данни за микроваскуларна увреда. При проследяване за период между 1 и 3 години при тези пациенти ($n = 4$) не се установиха прояви на ПСС или нови клинични находки.

Предоминантната капиляроскопска находка при пациентите с НЗСТ и склеродермоподобен тип микроангиопатия е ранната фаза, която остава стабилна при проследяване и корелира с по-лек клиничен ход и благоприятна прогноза на НЗСТ. При значителна част от случаите с НЗСТ положителният тест за общи АНА е единствената патологична находка от имунологичните изследвания, докато специфични за различни автоимунни заболявания автоантитела липсват. При НЗСТ могат да се позитивират и автоантитела, диагностични за добре дефинирани автоимунни заболявания, но тази находка не се свързва задължително с еволюция на симптомите до разгърнатото ревматично заболяване при краткосрочно проследяване до 3 години.

Проучването е финансирано от вътреуниверситетски проект на МУ – Пловдив, № НО-04/2020 г.

UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE WITH PERIPHERAL VASCULAR SYNDROME – CAPILLAROSCOPIC AND IMMUNOLOGICAL FINDINGS

S. Lambova^{1,2}, E. Kurteva^{3,4}, S. Dzhambazova^{1,5}, M. Geneva-Popova^{1,5}, D. Kyurkchiev^{3,4}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

²Department in Rheumatology, MHAT "Sv. Mina" – Plovdiv, Bulgaria

³Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital "Sv. Ivan Rilski – Sofia, Bulgaria

⁴Department of Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria

⁵Clinic in Rheumatology, UMHAT "Sv. Georgi" – Plovdiv, Bulgaria

During the follow-up, the patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) may develop a distinct rheumatic disease (most commonly systemic sclerosis/SSc and systemic lupus erythematosus/SLE) and thus UCTD may be a pre-stage of well-defined connective tissue disease (CTD). However, the patients may remain in the scope of the diagnosis "UCTD" with stable clinical course and favorable prognosis especial-

ly after at least three years of disease duration (stable UCTD). Raynaud's phenomenon (RP) and arthralgia are among the most common clinical findings in UCTD.

To assess extended profile of scleroderma-associated autoantibodies in patients with objectively documented RP, in whom there is at least one nonspecific clinical symptom different from RP or capillaroscopic features of microangiopathy or positive ANA screen result, but without criteria for a definite rheumatic disease. 15 patients (14 females and 1 male) with RP were included in the study according to the inclusion criteria.

The mean age of the patients was 36.33 ± 13.29 years (range 19-59 years). All patients have undergone capillaroscopic examination using videocapillaroscope. Scleroderma-associated autoantibodies were examined using immunoblot test EUROLINE Systemic Sclerosis that includes a panel of 13 scleroderma-associated antigens. Diagnostic antibodies for SLE i.e., anti-dsDNA, anti-Sm, anti-cardiolipin and anti-beta-2-glycoprotein were also examined in all patients as well as anti-RNP antibody. The patients have undergone clinical and capillaroscopic follow-up for a period between 6 months and 3 years.

3 patients with RP and capillaroscopic features of "early" "scleroderma-like" microangiopathy had negative result for total ANA and also negative results of scleroderma immunoblot test and other autoantibodies and were classified as suspected secondary RP. The rest 12 patients fulfilled the criteria for UCTD with presence of RP with either one nonspecific clinical symptom different from RP suggestive of CTD or positive test for total ANA. 7 of them (58%) exhibited capillaroscopic features of "scleroderma-like" microangiopathy, "early" phase without worsening during the follow-up. In 5 patients capillaroscopic examination revealed non-specific findings. In 5 cases with UCTD, all of whom had early microangiopathy, the only pathological immunological finding was positive test for total ANA, while all antibodies from the scleroderma panel, antibodies indicative of subclinical SLE and anti-RNP antibody were negative. In 7 UCTD patients, other autoantibodies were also detected and most commonly they were anti-centromere antibodies (4 patients). Among them in a single case, anti-centromere antibodies were associated with capillaroscopic features of "scleroderma-like" microangiopathy, while in the rest 3 cases microangiopathy was not observed. For the period of follow-up with duration between 1 and 3 years, all 4 patients did not exhibited features of scleroderma or other new clinical symptoms. The predominant capillaroscopic finding in patients with UCTD and capillaroscopic features of "scleroderma-like" microangiopathy is "early" pattern that remains stable during the follow-up and correlates with milder clinical course and favorable prognosis in UCTD. In a considerable proportion of patients with UCTD specific autoantibodies are lacking and total ANA is the only positive immunological finding. Presence of autoantibodies diagnostic for a distinct rheumatic disease is possible in this patient category and is not obligatory associated with evolution into full-blown rheumatic disease during a short-term follow-up up to 3 years.

The study is financed by project of Medical University – Plovdiv №SD-04/2020.

29. Николов М, Ламбова С, Николов Н. Костна минерална плътност при лица с нормален индекс на телесната маса и при наднормено тегло. Национална конференция по ревматология 29 септември – 2 октомври 2022г. хотел Интернационал, к.к. Златни пясъци. *Ревматология (България)*. 2022; Suppl 2:23.

КОСТНА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ ПРИ ЛИЦА С НОРМАЛЕН ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНАТА МАСА И ПРИ НАДНОРМЕНО ТЕГЛО

М. Николов¹, С. Ламбова², Н. Николов¹

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ "Д-р Г. Странски", Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология", Медицински факултет, Медицински университет – Плевен, България

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, България

Наднорменото тегло и затлъстяването, както и остеопорозата са социалнозначими заболявания, чиято честота нараства в световен мащаб. В тази връзка интерес представлява зависимостта между телесното тегло и костната минерална плътност.

Целта на настоящото проучване бе да се оцени асоциацията между индекса на телесната маса/body mass index (BMI) и костната минерална плътност на лумбален гръбнак и бедрена шийка.

Проучването е ретроспективно, като е анализирана база данни на пациенти, провели остеодензитометрия в МЦ "Авис Медика" – Плевен, апарат Lunar prodigy. Анализирани са стойностите на T-score на лумбален гръбнак, както и средна стойност на T-score на двете бедрени шийки и тяхната асоциация с BMI. Сравнена е костната минерална плътност на лумбален гръбнак и бедрени шийки при пациенти с BMI под и над 25 кг/м².

В проучването са включени 111 жени на средна възраст 59 ± 8 години. При пациенти със стойности на T-score ≤ -2.5/ на лумбален гръбнак (n = 27) BMI бе сигнификантно по-нисък (25.14 ± 4.08 кг/м²) в сравнение със случаите с T-score > -2.5/ (n = 84), (BMI 28.79 ± 5.93 кг/м²; p = 0.004). Аналогични резултати се намериха по отношение на резултатите от остеодензитометрията на бедрена шийка. BMI при пациентите със средна стойност на T-score ≤ -2.5/ на двете бедрени шийки (n = 15) бе 24.93 ± 5.11 кг/м², а при групата с T-score > -2.5/ (n = 96) BMI (28.37 ± 5.71 кг/м²) бе статистически значимо по-висок (p = 0.031). При пациенти с BMI > 25 кг/м² костната минерална плътност/bone mineral density (BMD) на лумбален гръбнак (1.08 ± 0.21 г/см²) и на бедрени шийки (0.90 ± 0.17 г/см²) бе сигнификантно по-висока в сравнение с пациентите с BMI ≤ 25 кг/м² и за двете локализации (BMD на лумбален гръбнак 0.93 ± 0.16 г/см²; p = 0.000; BMD на бедрени шийки 0.76 ± 0.09 г/см²; p = 0.000).

В настоящото проучване се установи сигнификантно по-нисък BMI при пациентите със стойности на T-score ≤ -2.5/ както в зоната на лумбалния гръбнак, така и на бедрената шийка. Стойностите на костната минерална плътност в двете референтни локализации бяха статистически значимо по-високи при пациентите с наднормено тегло (BMI > 25 кг/м²). Комплексната патогенеза на остеопорозата изисква в бъдещи проучвания да се уточни влиянието на съдържанието на мастна тъкан и нейното разпределение, на мускулната маса и повлияващите я фактори върху костната минерална плътност и риска от развитие на остеопоротична трансформация на костта.

Bone mineral density in individuals with normal body mass index and in overweight patients

^{1,2}Nikolov M, ^{3,4}Lambova S, ^{1,2}Nikolov N

¹Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plevен; ²Clinic in Rheumatology, UMHAT "Dr. G. Stranski";

³Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof. Dr. Anton Mitov",

Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv;

⁴Department in Rheumatology, MHAT "Sveti Mina"- Plovdiv

Introduction: Overweight and obesity, as well as osteoporosis are diseases of social importance, whose prevalence increases worldwide. In this regard, the relation between body weight and bone mineral density (BMD) is of significant interest.

The aim of the study: The aim of the current study was to evaluate the association between the body mass index (BMI) and the BMD of the lumbar spine and femoral neck.

Materials and methods: The study is retrospective with analysis of a database of patients who underwent osteodensitometry in the Medical Center "Avis Medica" - Pleven, device Lunar prodigy. The values of T-score of the lumbar spine as well as the mean values of T-score of both femoral necks and their association with BMI were analyzed. The BMD of the lumbar spine and femoral necks in patients with BMI below and above 25 kg/m² was compared.

Results and discussion: 111 women at mean age 59±8 years were included in the study. In the patients with T-score values ≤ /-2.5/ of the lumbar spine (n = 27) BMI was significantly lower (25.14±4.08 kg/m²) as compared with those with T-score > /-2.5/ (n = 84), (BMI 28.79 ±5.93 kg/m²; p = 0.004). Analogous results were obtained regarding osteodensitometry of the femoral neck. BMI in patients with mean T-score ≤ /-2.5/ of both femoral necks (n=15) was 24.93±5.11 kg/m², and in the group with T-score > /-2.5/ (n=96), BMI (28.37±5.71 kg/m²) was statistically significantly higher (p = 0.031). In patients with BMI > 25 kg/m², the BMD of the lumbar spine (1.08±0.21 g/cm²) and femoral necks (0.90 ± 0.17 g/cm²) was significantly higher as compared with the patients with BMI ≤ 25 kg/m² for both localizations (lumbar spine BMD 0.93±0.16 g/cm²; p=0.000; femoral neck BMD 0.76±0.09 g/cm²; p = 0.000).

Conclusion: In the current study, significantly lower BMI was found in patients with T-score values ≤ /-2.5/ of both lumbar spine and femoral neck. BMD density values of the two reference sites were statistically significantly higher in overweight patients (BMI > 25 kg/m²). The complex pathogenesis of osteoporosis requires future research about the impact of the adipose tissue content and its distribution, the muscle mass and its influencing factors on the BMD and the risk of development of osteoporotic bone transformation.

30. Lambova S. Characteristics of microangiopathy in the nailfold area in undifferentiated connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1797.

CHARACTERISTICS OF MICROANGIOPATHY IN THE NAILFOLD AREA IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

S. Lambova^{1,2}. ¹Medical University of Plovdiv, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Plovdiv, Bulgaria; ²MHAT "Sveti Mina" Plovdiv, Department in Rheumatology, Plovdiv, Bulgaria

Background: Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is characterized with presence of clinical signs and immunological findings suggestive of connective autoimmune disease, but the criteria for a definite rheumatic disease are not fulfilled. Duration of symptoms below 3 years defines UCTD as "early" pathological condition (1) that requires follow-up for assessment of possible disease progression. Raynaud's phenomenon could be found in approximately 50% of cases with UCTD and about half of patients with RP and UCTD exhibit "scleroderma-like" pattern.

Objectives: To assess the characteristics of capillaroscopic changes in early UCTD.

Methods: Inclusion criteria for the study were diagnosis UCTD made for the first time by rheumatologist in patients with RP. 14 patients were included in the study – 13 women, 1 men, mean age 37±14 years. Capillaroscopic examination was performed in all patients using USB microscope Dino-Lite. Follow-up was performed in 7 of the patients for a period between 1 and 2 years.

Results: At the time of the initial diagnosis "scleroderma-like" pattern, "early" phase (giant capillaries, presence of haemorrhages in some cases, preserved distribution, normal capillary density) was found in 8 patients. More advanced capillaroscopic changes with devascularization, derangement and neoangiogenesis were not observed. In 5 patients nonspecific capillaroscopic findings were present (dilated, tortuous capillaries, haemorrhages) and in 1 case – normal pattern. During 1-year follow-up in one patient the diagnosis was revised to systemic lupus erythematosus due to newly appeared clinical, laboratory and immunological findings. The normal capillaroscopic pattern was changed to nonspecific findings in this case. In the rest 6 patients with available follow-up both clinical diagnosis and capillaroscopic findings remain unchanged.

Conclusion: In conclusion, the predominant finding in UCTD with capillaroscopic features of "scleroderma-like" microangiopathy is "early" pattern while more advanced microvascular pathology is not a characteristic finding. Stable capillaroscopic pattern during the follow-up correlates with stable clinical symptoms. Thus, capillaroscopy should be considered as a key technique for assessment of UCTD patients with manifestations of RP regarding vascular and overall disease progression.

Особености на микроангиопатията в зоната на нокътната гънка при недиференцирано заболяване на съединителната тъкан

Въведение: Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с наличие на клинични признаци и имунологични находки, които се установяват при системни заболявания на съединителната тъкан, но критериите за определено ревматично заболяване не се покриват. При

продължителност на симптомите под 3 години НЗСТ се определя като „ранна“ форма, което изисква проследяване за оценка на възможна прогресия на симптомите. Феноменът на Raynaud (ФР) се установява в приблизително 50% от случаите с НЗСТ и при около половината от пациентите с ФР и НЗСТ се установява “склеродермо-подобен” тип капиляроскопска картина.

Цел: Да се оценят характеристиките на капиляроскопските промени на при ранна форма на НЗСТ.

Методи: Критериите за включване бяха поставена диагноза НЗСТ при първо насочване към ревматолог при пациенти с прояви на ФР. 14 болни бяха включени в проучването – 13 жени, 1 мъж, на средна възраст 37 ± 14 години. При всички пациенти бе проведено капиляроскопско изследване с USB микроскоп Dino-Lite. Проследяване е извършено при 7 от пациентите за период между 1 и 2 години.

Резултати: По време на първоначалната диагноза „склеродермо-подобен“ тип капиляроскопска картина, “ранна” фаза (с наличие на гигантски капиляри, в някои случаи хеморагии, запазено подреждане и капилярна плътност) бе установено при 8 пациенти. Не са наблюдавани по-напреднали капиляроскопски промени с деваскуларизация, нарушение в подреждането и неоангиогенеза. При 5 болни бяха установени неспецифични капиляроскопски промени (дилатирани, натънати капиляри, хеморагии) и в 1 случай – нормална капиляроскопска картина. По време на 1-годишно проследяване при един пациент диагнозата е ревизирана като системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. В този случай нормалната капиляроскопска картина е променена до неспецифични промени, а при останалите 6 проследени пациенти, както клиничната диагноза, така и капиляроскопските находки са непроменени.

Заключение: В заключение, преобладаващата находка при НЗСТ с капиляроскопски данни за „склеродермо-подобен“ тип микроангиопатия е „ранна“ фаза, докато по-напредналата микроваскуларна патология не е характерна. Стабилността на капиляроскопската картина по време на проследяване корелира със стабилните клинични симптоми при тези болни. Капиляроскопията следва да се разглежда като ключова техника за оценка на пациенти с НЗСТ с прояви на ФР по отношение на микроваскуларната и общата прогресия на заболяването.

31. Ламбова С, Н. Ивановска, С. Стоянова, Л. Беленска-Тодорова, Е.Георгиева, Ц. Бацалова, Д. Мотен, Д. Апостолова, Б. Джамбазов. Серумни нива на висфатин, адипонектин и СОМР при пациенти с остеоартроза на коленни стави и ефекти от приложението на метформин и алендронат при миши модел на остеоартроза. Национален конгрес по ревматология 28 септември – 1 октомври 2023 г. хотел „Hyatt Regency“, Плевнец. *Ревматология (България)*. 2023; Suppl 1: 25-27.

СЕРУМНИ НИВА НА ВИСФАТИН, АДИПОНЕКТИН И СОМР ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЕОАРТРОЗА НА КОЛЕННИ СТАВИ И ЕФЕКТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА МЕТФОРМИН И АЛЕНДРОНАТ ПРИ МИШИ МОДЕЛ НА ОСТЕОАРТРОЗА

С. Ламбова^{1,2}, Н. Ивановска³, С. Стоянова⁴, Л. Беленска-Тодорова⁵, Е. Георгиева⁴, Ц. Бацалова⁴, Д. Мотен⁴, Д. Апостолова⁴, Б. Джамбазов⁴

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина" – Пловдив

³Българска академия на науките

Институт по микробиология "Стефан Ангелов" – София

⁴Катедра "Биология на развитието", ПУ "Паисий Хилендарски" – Пловдив

⁵Медицински факултет, Софийски университет "Св. Климент Охридски" – София

Интересен е въпросът относно ролята на адипоцитокините при остеоартроза (ОА) на коленни стави, в т.ч. случаите с метаболичен фенотип. При пациенти с ОА се отчитат повишени локални и системни нива на висфатин. Нивото на адипонектин се понижава при пациенти със затлъстяване. При ОА има разнопосочни данни за неговата роля. Cartilage oligomeric matrix protein (СОМР) е гликопротеин, който се установява предимно в ставния хрущял. Има данни, според които серумното ниво на СОМР не се отличава между пациенти с ОА на коленни стави и здрави лица, но според други нивото му е по-високо при ОА. Като се има предвид потенциалната роля на адипоцитокините в патогенезата на ОА, интерес представлява въпросът за приложението на медикаменти, които повлияват тяхното ниво.

В проучването са включени 137 пациенти със симптоматична първична ОА на коленни стави, на възраст между 35 и 88 г. (средна възраст 66 г.), 121 жени и 16 мъже. 76 от пациентите бяха с придружаващо затлъстяване и $\text{body mass index/BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ и 61 с $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$. 34 лица бяха изследвани като контролна група, вкл. пациенти със затлъстяване, но без рентгенови данни за ОА на коленни стави.

Metformin и alendronate бяха приложени като монотерапия и в комбинация при миши модел на колагеназа-индуцирана ОА. Бе проведен хистологичен анализ при оцветяване със Safranin O за оценка на промените в субхондралната кост и ставния хрущял след лечение. Преди и след лечение при експерименталните животни бе измерено нивото на висфатин и СОМР.

При пациенти с ОА на коленни става серумните нива на висфатин ($22.33 \pm 15.66 \text{ pg/ml}$) бяха значително по-високи в сравнение с контролната група (лица с различен BMI, вкл. случаи със затлъстяване, но без ОА; $17.840 \pm 8.563 \text{ pg/ml}$), но разликата не беше статистически значима ($p < 0.16$). В контролната група нивата на висфатин корелираха положително с BMI ($p < 0.05$), докато при пациенти с ОА на коленни стави не се установи такава асоциация. Средните стойности на висфатин при пациенти с ОА без затлъстяване ($23.52 \pm 16.31 \text{ pg/ml}$; $n = 61$) бяха значително по-високи от контролите с $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ($16.27 \pm 6.81 \text{ pg/ml}$; $n = 16$; $p = 0.02$). Средните стойности на адипонектин при ОА на коленни стави (0.104 ± 0.017) бяха значително по-високи в сравнение с контролната група (0.094 ± 0.018) ($p = 0.0010$). Нивата

на адипонектин при пациенти с ОА на коленни стави и затлъстяване (0.101 ± 0.018) бяха значително по-високи от контролите с $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (0.086 ± 0.010) ($p < 0.0001$). При сравнение на пациентите и контролите без затлъстяване нивата на адипонектин бяха също по-високи при случаите с ОА, но разликата не бе статистически значима.

Нивата на COMP бяха значително по-високи в контролната група ($1518.69 \pm 232.76 \text{ ng/ml}$) в сравнение с пациентите с ОА ($1294.583 \pm 360.773 \text{ ng/ml}$) ($p = 0.0012$). Установи се значителна негативна корелация между нивата на COMP и продължителността на заболяването ($p = 0.04$). По-ниските нива на COMP при ОА на коленни стави може да са свързани с намаления обем на ставния хрущял в еволюцията на ОА.

В настоящото проучване комбинираното приложение на alendronate и metformin при миши модел на колагеназа-индуцирана ОА показва протективен ефект по отношение на ставния хрущял и субхондралната кост. Намаление на нивата на COMP бе установено след лечение с двата медикамента като монотерапия и в комбинация, а редукция на нивата на висфатин – само след лечение с metformin.

В заключение, в настоящото проучване се установиха резултати, които сочат повишение на нивата на висфатин и адипонектин при ОА на коленни стави. Нивата на COMP бяха значително по-ниски при пациенти с ОА спрямо контролите, което се свързва с намаляване на обема на ставния хрущял в еволюцията на заболяването. Персонализираният комбиниран терапевтичен подход при ОА в зависимост от клиничния фенотип, особено в ранните стадии, може да доведе до идентифициране на успешен терапевтичен протокол с болестомодифициращо действие.

Проучването е финансирано от Фонд "Научни изследвания" (проект № КП-06-Н33/9).

SERUM LEVELS OF VISFATIN, ADIPONECTIN AND COMP IN KNEE OSTEOARTHRITIS PATIENTS AND EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH METFORMIN AND ALENDRONATE IN EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEOARTHRITIS

S. Lambova^{1,2}, N. Ivanovska³, S. Stoyanova⁴, L. Belenska-Todorova⁵, E. Georgieva⁴, Ts. Batsalova⁴, Dz. Moten⁴, D. Apostolova⁴, B. Dzhambazov⁴

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv
²Prof Dr Anton Mitov – Plovdiv

²Department of Reumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

³Department of Immunology, Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

⁴Department of Developmental Biology, Paisiy Hilendarski University – Plovdiv

⁵Faculty of Medicine, Sofia University "Sv. Kliment Ohridski" – Sofia

The question about the role of adipokines in knee OA, including the cases with metabolic phenotype, is interesting. There are data about increased systemic and local levels of visfatin. Decreased level of adiponectin is associated with obesity. There are variable results about its role in OA. Cartilage oligomeric matrix protein/COMP is a glycoprotein that is found predominantly in the articular cartilage. There are data that its serum levels do not differ between knee OA patients and healthy controls as well as studies that show higher levels in osteoarthritic patients. Considering the emerging data about the role of adipokines in the pathogenesis of OA, administration of drugs that influence their level is also intriguing.

137 patients with symptomatic primary knee OA at the age between 35 and 88 years (mean age 66 years) were included in the study (121 women and 16 men). 76 patients were with concomitant obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and 61 patients had $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. 34 individuals including cases with obesity but without radiographic knee OA were examined as a control group.

Metformin and alendronate were administered in mice with collagenase-induced OA (CIOA) as monotherapy and in combination. Histological examination was performed using the Safranin O staining for assessment of changes in subchondral bone and articular cartilage. Before and after treatment, serum levels of visfatin and COMP were assessed.

In knee OA patients, serum levels of visfatin ($22.33 \pm 15.66 \text{ ng/mL}$) were higher as compared with the control group (subjects with different BMI, including cases with obesity but without OA; $17.840 \pm 8.563 \text{ ng/}$

mL), but the difference was not statistically significant ($p < 0.16$). In the control group, visfatin levels correlated positively with BMI ($p < 0.05$), while in knee OA patients, a correlation was not detected. The mean values of visfatin in patients with knee OA without obesity (23.52 ± 16.31 ng/ml; $n = 61$) were significantly higher as compared with the controls with BMI < 25 kg/m² (16.27 ± 6.81 ng/ml; $n = 16$; $p = 0.02$). The mean values of adiponectin in OA patients with knee OA (0.104 ± 0.017) were significantly higher as compared with the control group (0.094 ± 0.018) ($p = 0.0010$). Adiponectin levels in knee OA patients and concomitant obesity (0.101 ± 0.018) were significantly higher as compared with the controls with BMI ≥ 25 kg/m² (0.086 ± 0.010) ($p < 0.0001$). The comparison of patients and controls without obesity showed also higher adiponectin levels in cases with OA, but the difference was not statistically significant.

The mean values of COMP were significantly higher in the control group (1518.69 ± 232.76 ng/ml) as compared with patients with knee OA (1294.583 ± 360.773 ng/ml) ($p = 0.0012$). A significant negative correlation was found between COMP levels and disease duration ($p = 0.04$).

Lower levels of COMP in knee OA might be related to decreased cartilage volume during the disease evolution.

In the current study, the combined administration of alendronate and metformin in mice with CIOA led to protection against cartilage and subchondral bone damage. Decrease in COMP levels was found after treatment with alendronate and metformin as monotherapy and their combination, while reduction in visfatin levels – only after treatment with metformin.

In conclusion, results of the current study show increased levels of visfatin and adiponectin in knee OA. COMP levels were significantly lower in OA vs controls that is probably related to decreased cartilage volume during disease evolution. Personalized combination treatment in OA according to clinical phenotype, especially in the early stages of the disease, might lead to identification of successful disease-modifying therapeutic protocol in OA.

This research was funded by the Bulgarian National Science Fund (KP-06-N33/9).

32. Ламбова С. Съвременни познания за микроангиопатията при ревматични заболявания и необходимост от актуализиране на класификацията на феномена на Raynaud. Национален конгрес по ревматология 28 септември – 1 октомври 2023 г. хотел „Hyatt Regency“, Правец. *Ревматология (България)*. 2023; Suppl 1: 39-40.

СЪВРЕМЕННИ ПОЗНАНИЯ ЗА МИКРОАНГИОПАТИЯТА ПРИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И НЕОБХОДИМОСТ ОТ АКТУАЛИЗИРАНЕ НА КЛАСИФИКАЦИЯТА НА ФЕНОМЕНА НА RAYNAUD

С. Ламбова^{1,2}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”
Медицински университет – Пловдив

²МБАЛ “Св. Мина”, Отделение по ревматология – Пловдив

На базата на съвременните познания за капилароскопските промени при ревматични заболявания и напредъка в имунологичната диагностика, интересен е въпросът за актуализиране на класификацията на феномена на Raynaud (ФР) в ревматологията. При пациенти с първичен ФР може да се наблюдават дилатирани капилляри с увеличение на “истинския” капилярен диаметър. В част от случаите капилароскопската находка е непроменена, без наличие на капилярни разширения. Промяната в диаметъра на капиллярите при първичен ФР може да е свързана с по-голяма продължителност или тежест на симптомите и се нуждае от допълнителни проучвания. Рядко може да се установят капилароскопски признаци за микроангиопатия при пациенти, при които клиничната находка, лабораторните и имунологичните изследвания са съвместими с диагнозата “първичен ФР”. Тези случаи трябва да се дефинират като “суспектен вторичен ФР” и да се наблюдават на по-кратки интервали за еволюция на състоянието. Патологичната “склеродермен” тип капилароскопска находка е определена като класификационен критерий за прогресивна системна склероза (ПСС) в съответен клиничен контекст. Подобни промени (“склеродермоподобен” тип) могат да се наблюдават и при други ревматични заболявания, в т.ч. недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), системен лупус еритематозус, дерматомиозит, ревматоиден артрит, вкл. при случаи без наличие на припокриване с ПСС. Установяване на такива микроваскуларни находки при дебюта е по-малко познато при ревматични заболявания, различни от ПСС, но “склеродермен” тип микроангиопатия е наблюдавана като начален признак при НЗСТ и системен лупус еритематозус. На базата на откриването на “склеродермен” тип микроангиопатия, както и при наличието или липсата на специфични автоантитела е нужно актуализиране на класификационните критерии за категориите “пресклеродерма” и “НЗСТ”.

В заключение, интерпретацията на капилароскопските промени се реализира в цялостен контекст на клиничната картина и резултатите от лабораторните и инструменталните изследвания.

CONTEMPORARY KNOWLEDGE ABOUT MICROANGIOPATHY IN RHEUMATIC DISEASES SHOULD BE REFLECTED IN UPDATED CLASSIFICATION OF RAYNAUD'S PHENOMENON

S. Lambova^{1,2}

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases “Prof. Dr. Anton Mitov”
Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²MHAT “Sveti Mina”, Department in Rheumatology – Plovdiv

Based on the contemporary knowledge about capillaroscopic findings in rheumatic diseases and advances in immunological diagnostics, the question about revision of classification of Raynaud's phenomenon (RP) in rheumatology is interesting. Presence of dilation of the “true” capillary diameters in primary RP could be observed. In a part of the cases with primary RP capillaroscopic pattern is perfectly normal without presence of dilated capillaries. Changes in capillary diameters in primary RP could be related to longer duration and greater severity that requires further research. Rarely, capillaroscopic features of microangiopathy could be observed in RP patients, in whom the clinical, laboratory and immunological findings are compatible with the diagnosis of primary RP. These cases should be defined as “suspected secondary RP” and require closer follow-up for assessment of symptom evolution. Abnormal “scleroderma” type capillaroscopic pattern has been established as a classification criterion for systemic sclerosis (SSc) in a clinical context. Similar changes (“scleroderma-like” pattern) could be observed in other rheumatic diseases, i.e., undifferentiated connective tissue disease (UCTD), systemic lupus

erythematosus, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, including cases without evidence of overlap with scleroderma. Appearance of such microvascular abnormalities at disease presentation is less well studied in diseases different from SSc. However, "scleroderma-like" microangiopathy has been also reported as an initial sign in UCTD and systemic lupus erythematosus. Based on the observation of "scleroderma" type microangiopathy as well as presence or absence of specific autoantibodies, the classification criteria for "prescleroderma" and "UCTD" should be updated.

In conclusion, the interpretation of capillaroscopic findings is performed in overall context including clinical findings, results from laboratory and immunological tests.

33. Николов М., Николов Н., Ламбова С. Скрининг за саркопения в ревматологията – кога и защо? Национална конференция по ревматология 15-17 март 2024 Хотел Kings' Valley гр. Казанлък. *Ревматология (България)*. 2024 (Suppl 1): 12-13.

СКРИНИНГ ЗА САРКОПЕНИЯ В РЕВМАТОЛОГИЯТА – КОГА И ЗАЩО?

М. Николов¹, Н. Николов¹, С. Ламбова^{2,3}

¹Клиника по ревматология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

²Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински университет – Пловдив

³Отделение по ревматология, МБАЛ “Св. Мина” – Пловдив

Промените в телесния състав, свързани със загуба на мускулна маса, са част от процесите на стареене. Честотата на първичната саркопения се увеличава с напредване на възрастта и социалната значимост на саркопенията като гериатричен синдром нараства с глобалната тенденция за застаряване на населението. В ревматологията въпросът относно значимостта на това патологично състояние и подходът към пациентите със саркопения е недостатъчно добре изучен. Мускулната маса и костната тъкан са тясно свързани. В собствено проучване при използване на целотелесно сканиране с DEXA/dual-energy x-ray absorptiometry се установи, че по-високите стойности на чистата и мастната маса са свързани с по-високи стойности на костната минерална плътност, като водеща роля има чистата (мускулната) маса. При гериатрични пациенти често остеопороза се съчетава с намаление на мускулната маса – т.нар. остеосаркопения. Остеоартрозата с различна локализация и свързаните с нея функционални промени и обездвижване също са ключови фактори за повишена честота на саркопенията в ревматологичната практика, както и наличието на остеосаркопенично затлъстяване при наличие на придружаващ метаболитен синдром. В допълнение, хроничното възпаление се счита за рисков фактор, влошаващ загубата на мускулна маса, поради което честотата на саркопенията е по-висока и при пациенти с възпалителни ставни заболявания и системни заболявания на съединителната тъкан. Неблагоприятните промени в телесния състав със загуба на мускулна маса са и страничен ефект на широко прилаганите в ревматологията кортикостероиди.

Оптимално е предотвратяването на загубата на мускулна маса, както и ранната диагноза на саркопенията, предвид ограничените възможности за възстановяване при вече развита се напреднала саркопения. Саркопенията е незабележима в началните стадии, което поставя въпроса за повишаване на бдителността и скриниране на рисковите групи. Саркопенията се свързва с влошено качество на живот, повишен риск от падания, намалена трудоспособност и повишена смъртност.

Предвид ключовото значение на мускулната маса и функция и високата честота на саркопенията в ревматологичната практика, е нужно насочено внимание при комплексната оценка на пациентите с физикално изследване, функционалните тестове и популяризиране на приложението на целотелесното сканиране с DEXA в рутинната клинична практика. Това ще осигури ранна диагноза на саркопенията, ще подобри комплексния подход при пациентите с ревматични заболявания и ще спомогне за съхраняване на функционалния им капацитет и подобряване на качеството на живот.

SCREENING FOR SARCOPENIA IN RHEUMATOLOGY – WHEN AND WHY?

M. Nikolov¹, N. Nikolov¹, S. Lambova^{2,3}

¹Clinic in Rheumatology, MHAT „Heart and Brain” – Pleven

²Department of Propaedeutics of Internal Diseases “Prof Dr Anton Mitov”, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

³Department in Rheumatology, MHAT “Sv. Mina” – Plovdiv

Changes in the body composition related to muscle mass loss are a part of the ageing process. The prevalence of primary sarcopenia increases in elderly patients. The social importance of sarcopenia as geriatric syndrome is significant considering the global tendency for population ageing. In rheumatology, the question about the burden of sarcopenia and its management is not well-studied. Muscle mass and bone tissue are closely related. In a study of the present authors, using whole-body scan via DEXA/dual-energy x-ray absorptiometry, higher values of the lean and fat mass were associated with higher bone mineral density, with a leading role of the lean

(muscle) mass. In geriatric patients, osteoporosis is frequently associated with decrease in the muscle mass – the so-called osteosarcopenia. Osteoarthritis with different localization and associated functional changes and immobility represent key factors for increased frequency of sarcopenia in rheumatology practice as well as the presence of sarcopenic obesity in cases of accompanying metabolic syndrome. In addition, chronic inflammation is considered as a risk factor that worsens muscle mass loss. Thus, the prevalence of sarcopenia in patients with inflammatory arthritides and connective tissue diseases is increased. Unfavorable changes in body composition with muscle mass loss are also adverse event of corticosteroids that are widely-used in rheumatology.

Prevention of muscle mass loss is optimal as well as early diagnosis of sarcopenia considering the limited options for recovery in cases of severe sarcopenia. Sarcopenia is hardly detectable in the early stages that raises the question of increased awareness and screening of the risk groups. Sarcopenia is associated with worsening of the quality of life, increased risk of falls, disability and mortality.

Considering the key importance of muscle mass and function and increased prevalence of sarcopenia in rheumatology practice, directed attention is recommended in the process of complex assessment of the patients with physical examination, functional tests and popularization of the use of whole-body DEXA scan in routine clinical practice. This would provide early diagnosis of sarcopenia and enrichment of the complex approach to patients with rheumatic diseases and will facilitate preservation of their functional capacity and quality of life improvement.

34. Ламбова С. Време ли е за нови диагностични критерии за недиференцирано заболяване на съединителната тъкан. Национална конференция по ревматология 15-17 март 2024 Хотел Kings' Valley гр. Казанлък. *Ревматология (България)*. 2024 (Suppl 1): 28-29.

ВРЕМЕ ЛИ Е ЗА НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН?

С. Ламбова

Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински университет – Пловдив

Ранното диагностициране и предиагностициране на системните ревматични заболявания е предизвикателство и основна цел на съвременната ревматология, за което обичайно е нужен комплексен анализ на началните клинични прояви на резултатите от имунологичните тестове и от съвременните образни методи. При пациентите с феномен на Рейно (ФР) стратегически инструментален метод е капиляроскопията на нокътна гънка, която предоставя възможност за ранно диагностициране на микроангиопатията. Склеродермен тип капиляроскопска картина се установява при повече от 90% от пациентите с прогресивна системна склероза и е валидиран критерий, включен в настоящите класификационни критерии на EULAR (European League Against Rheumatism) / ACR (American College of Rheumatology) (2013). Склеродермният тип капиляроскопска картина се характеризира с последователна поява на гигантски капиляри и микрохеморагии в ранните стадии на микроангиопатията и последваща деваскуларизация, нарушение в подреждането и неоангиогенеза в напредналите стадии. Аналогични капиляроскопски промени (склеродермоподобен тип) могат да се наблюдават в част от случаите при други ревматични заболявания, в т.ч. недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), синдроми на припокриване и др. Като се има предвид, че склеродермоподобен тип капиляроскопски промени могат да се установят при различни ревматични заболявания, е нужно актуализиране на концепцията за ранна диагностика и предиагностициране на системните ревматични заболявания с периферен съдов синдром на базата на данните от капиляроскопското изследване. НЗСТ се характеризира с клинични и серологични находки, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но критериите за определено ревматично заболяване не се покриват. Понастоящем няма приети диагностични критерии за НЗСТ, одобрени от научните ревматологични дружества, което е актуален дискуссионен въпрос в съвременната ревматология. Въпросът е твърде значим, като се има предвид високата честота на тези случаи в ревматологичната практика. ФР и артралгиите са сред най-честите клинични симптоми при НЗСТ. Клиничната хетерогенност на НЗСТ и припокриващите се клинични синдроми с добре дефинираните ревматични заболявания са фактори, които възпрепятстват разбирането и класификацията на заболяването. Капиляроскопски данни за микроангиопатия се установява при около половината от болните с НЗСТ и периферен съдов синдром, като в преобладаващия брой случаи се касае за ранно микроваскуларно увреждане с наличие на гигантски капиляри, без деваскуларизация. Нови проучвания сочат, че при част от пациентите с НЗСТ, наред с общите антинуклеарни антитела, могат да бъдат открити и антитела срещу екстрахируеми нуклеарни антигени. В собствено проучване, с 15 болни с НЗСТ, антитела срещу екстрахируеми нуклеарни антигени бяха установени при 7 от пациентите, като най-често това бяха антицентромерни антитела (n = 4). Въпреки наличието на автоантитела, диагностични за определено ревматично заболяване, при тази категория пациенти наличието им не се свързва задължително с еволюция до добре дефинирано ревматично заболяване при краткосрочно проследяване до 3 години. Въз основа на съвременните познания за микроангиопатията в ревматологията и имунологичната диагностика могат да бъдат предложени ревизириани критерии за НЗСТ с ФР. Тяхното валидиране и бъдещо използване ще подобри ранната и много ранната диагноза на НЗСТ с периферен съдов синдром и прогностичната стратификацията на пациентите.

IS IT TIME FOR NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE?

S. Lambova

Department in Rheumatology, MHAT "Sv. Mina", Department of Propaedeutics of Internal Diseases
"Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

Early diagnosing and pre-diagnosing of systemic rheumatic diseases is a challenge and a major goal of contemporary rheumatology that is usually based on the combination of initial clinical signs, immunological

tests and modern imaging methods. In patients with Raynaud's phenomenon (RP), crucial instrumental technique is nailfold capillaroscopy that provides opportunity for early detection of microangiopathy. "Scleroderma" type capillaroscopic pattern is observed in more than 90% of patients with systemic sclerosis and is validated and included in the current EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR (American College of Rheumatology) classification criteria (2013). It is characterized with consecutive appearance of giant capillaries and microhaemorrhages in the early stages of microangiopathy and subsequent devascularization, capillary derangement and neoangiogenesis in the advanced stages. Analogous capillaroscopic changes ("scleroderma-like" pattern) could be observed in a part of the cases from scleroderma-spectrum disorders such as undifferentiated connective tissue disease (UCTD), overlap syndromes, etc. Considering the fact that "scleroderma-like" capillaroscopic pattern could be found in different rheumatic diseases, actualized concept about early diagnosing and pre-diagnosing of connective tissue diseases with peripheral vascular syndrome, using capillaroscopic examination, is more than awaited in rheumatology practice. UCTD is characterized with presence of clinical and serological findings suggestive of systemic rheumatic disease, but the criteria for a definite rheumatic disease are not fulfilled. Currently, there are not accepted classification criteria for UCTD approved by rheumatological scientific societies that is a gap and a topic of current discussion in the contemporary rheumatology. The question is of great significance considering the high prevalence of these cases in the rheumatology practice. RP and arthralgias are among the most common clinical symptoms in UCTD. Clinical heterogeneity of UCTD and overlapping clinical syndromes with the major rheumatic diseases are factors that impede understanding and classification of the disorder. Capillaroscopic features of microangiopathy are present in approximately half of the patients with UCTD and peripheral vascular syndrome and in the predominant number of cases, early microvascular damage could be found with presence of giant capillaries, without devascularization. New studies indicate that in a proportion of patients with UCTD, together with the total antinuclear antibodies, antibodies against extractable nuclear antigens could also be found. In a present author's study, in 15 patients with UCTD antibodies against extractable nuclear antigens were detected in 7 patients, most commonly they were anti-centromere antibodies ($n = 4$). However, presence of autoantibodies diagnostic for a distinct rheumatic disease is possible in this patient category and is not obligatory associated with evolution into well-defined rheumatic disease during a follow-up up to 3 years. Based on the contemporary knowledge of microangiopathy in rheumatology and immunological diagnostics revised criteria for UCTD with RP could be proposed. Their validation and future use might improve early and very early diagnosis of patients with UCTD and peripheral vascular syndrome and their prognostic stratification.

35. Ламбова С. Капиляроскопска диагноза на ранната микроангиопатия – кой капилярен диаметър да измерим? Национална конференция по ревматология 15-17 март 2024 Хотел Kings' Valley гр. Казанлък. *Ревматология (България)*. 2024 (Suppl 1): 29-31.

КАПИЛЯРОСКОПСКА ДИАГНОЗА НА РАННАТА МИКРОАНГИОПАТИЯ. КОЙ КАПИЛЯРЕН ДИАМЕТЪР ДА ИЗМЕРИМ?

С. Ламбова

Отделение по ревматология, МБАЛ "Св. Мина", Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински университет – Пловдив

Гигантските капиляри, наблюдавани при капиляроскопия на нокътната гънка, са най-ранният признак на склеродермния тип микроангиопатия, която е диагностичен критерий за прогресивна системна склероза (ПСС) и може да се установи и при други ревматични заболявания, в т.ч. синдроми на припокриване, недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), дерматомиозит и др. Анализират се три основни капилярни диаметъра на артериалното, венозното рамо и на свързващата ги апикална част. Те представляват „истински“ капилярни диаметри и отразяват дилатирането на капилярите. В някои от проучванията се измерва и обща ширина на капилярите, която включва и разстоянието между капилярните рамена, т.е. не е „истински“ капилярен диаметър. Гигантските

капиляри се характеризират с наличие на "истински" капилярен диаметър $> 50 \mu\text{m}$ (0.050 mm) и хомогенно разширение на капилярите по тяхната дължина. В някои публикации се предлага измерване на диаметъра на апикалната част за оценка наличието на патологично разширение на капилярите, но понастоящем липсват проучвания, които да сравнят различните капилярни диаметри при ранна микроангиопатия.

Цел на проучването е да се сравнят трите основни "истински" капилярни диаметъра на артериалното, венозното рамо и на апикалната част в капиляроскопски изображения с ранна микроангиопатия, за да се определи наличието или липсата на отлики между различните компоненти на капилярите, където започва микроангиопатията.

Бяха анализирани 74 гигантски капиляра от 37 пациенти, от които 23 с ПСС и 14 с НЗСТ, които отговарят на включващия критерий за наличие на поне един капилярен диаметър $\geq 50 \mu\text{m}$ (0.050 mm), но $< 100 \mu\text{m}$ (0.100 mm) при наблюдение на хомогенно разширение на капилярите. За всяка капилярна бримка, включена в анализа, са проведени три измервания – диаметър на артериалното, венозното рамо и на апикалната част. Измерванията са извършени в най-широката точка на съответния сегмент. При наличие на капилярен диаметър $\geq 50 \mu\text{m}$ (0.050 mm) в поне една точка (артериално, венозно рамо или апикална част) капилярите бяха дефинирани като гигантски.

Наличието на поне един капилярен диаметър (артериален, венозен или диаметър на апикалната част) $> 100 \mu\text{m}$ (0.100 mm) бе използвано като изключващ критерий, като находката в тези случаи се свързва с напреднали морфологични промени. Капиляри с локално торбовидно разширение на капилярите (капилярна аневризма) също бяха изключени от настоящия анализ.

Средните стойности на диаметъра на апикалната част ($0.059 \pm 0.019 \text{ mm}$) бяха значително по-високи в сравнение с тези на диаметъра на венозното рамо ($0.054 \pm 0.013 \text{ mm}$; $p = 0.042$). Средните стойности на венозния диаметър ($0.054 \pm 0.013 \text{ mm}$) от своя страна бяха значително по-високи от средните диаметри на артериалното рамо ($0.036 \pm 0.013 \text{ mm}$; $p < 0.05$). Едновременно разширение $\geq 0.050 \text{ mm}$ и на трите капилярни диаметъра (на артериалното, венозното рамо и на апикалната част) се установи само при 11 капиляра (15%). При 25 капиляра (34%) разширение $\geq 0.050 \text{ mm}$ бе регистрирано едновременно за венозното рамо и апикалната част; при 18 (24%) – патологично разширена бе само апикалната част; при 18 (24%) – само венозното рамо, а при 2 капиляра (3%) бяха засегнати едновременно венозното и артериалното рамо. При нито един капиляр не се установи като изолирана находка разширение $\geq 0.050 \text{ mm}$ само на артериалното рамо. Интересен е фактът, че при 20 капилярни бримки (получени от 17 пациенти, от които 9 с ПСС и 8 с НЗСТ) апикалната част бе $< 0.050 \text{ mm}$, но съдовете бяха класифицирани като гигантски на базата на дилатация само на венозното рамо $\geq 0.050 \text{ mm}$ ($n = 18$) или на две капилярни рамена – артериално и венозно ($n = 2$).

Резултатите от настоящото проучване сочат като ново наблюдение, че ранната микроангиопатия може да бъде диагностицирана чрез измерване както на апикалната част, така и на венозното рамо на капилярите. Индивидуалната морфология на гигантските капилярни бримки при пациенти с ранна микроангиопатия може да бъде свързана с локално разширение на венозния капилярен диаметър $> 0.050 \text{ mm}$ като единствена находка без съпътстващо разширяване на апикалната част над тази стойност. Тези резултати сочат необходимостта от измерване на всички "истински" капилярни диаметри с акцент върху апикалната част и венозното рамо.

CAPILLAROSCOPIC DIAGNOSIS OF EARLY MICROANGIOPATHY. WHICH CAPILLARY DIAMETER TO MEASURE?

S. Lambova

Department in Rheumatology, MHAT "Sv. Mina", Department of Propaedeutics of Internal Diseases
"Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

Giant capillaries observed at nailfold capillaroscopic examination are the earliest sign of "scleroderma" type microangiopathy, that is a diagnostic criterion for systemic sclerosis (SSc) and could be also observed in other rheumatic diseases, i.e., overlap syndromes, undifferentiated connective tissue disease (UCTD),

dermatomyositis, etc. There are three major capillary diameters – those of the arterial, venous limb and the connecting apical loop. They represent "true" capillary diameters and reflect appearance of capillary dilation. Whole capillary width, reported in some studies, contains inter-limb distance and is not a "true" capillary diameter. Giant capillaries are microvessels with a "true" capillary diameter $> 50 \mu\text{m}$ (0.050 mm), which are homogeneously dilated along their length. Measurement of the apical loop diameter has been suggested for assessment of abnormal capillary dilation, but studies that address comparison of different capillary diameters in early microangiopathy are lacking.

To compare the three major capillary diameters, i.e., the arterial, venous and apical-loop diameters, in capillaroscopic images with early microangiopathy in order to determine presence or absence of differences between different capillary parts, where microangiopathy starts.

74 capillary loops were analyzed from 37 patients. 23 of the patients were with SSc and 14 with UCTD. The analyzed capillaries fulfilled the following inclusion criterion: presence of at least one capillary diameter $\geq 50 \mu\text{m}$, but $< 100 \mu\text{m}$ (0.100 mm). For each capillary loop that was included in the analysis, three diameters were measured, i.e., the arterial and venous diameters and the diameter of the apical capillary loop. The measurements were performed at the widest point of the respective part of the capillaries. Presence of capillary diameter $\geq 50 \mu\text{m}$ (0.050 mm) of at least one point (arterial, venous limb or apical loop) was defined as a giant capillary. Presence of at least one capillary diameter (the arterial or venous diameter or the diameter of the apical loop) higher than $100 \mu\text{m}$ (0.100 mm) was an exclusion criterion suggesting that such dilation signifies advanced capillary morphological change. Capillaries with local sac-like dilation (capillary aneurism) were also excluded from the current analysis.

The mean values of the apical loop diameter ($0.059 \pm 0.019 \text{ mm}$) were significantly higher as compared with those of the venous diameter ($0.054 \pm 0.013 \text{ mm}$; $p = 0.042$). The mean values of the venous diameter ($0.054 \pm 0.013 \text{ mm}$) were also significantly higher vs the mean diameters of the arterial limb ($0.036 \pm 0.013 \text{ mm}$; $p < 0.05$). Concomitant dilation $\geq 0.050 \text{ mm}$ of the three (arterial, venous limb and apical loop) capillary diameters was found only in 11 capillaries (15%). In 25 capillaries (34%), dilation $\geq 0.050 \text{ mm}$ of both venous limb and apical loop was registered; in 18 (24%) – only the apical loop was pathologically dilated; in 18 (24%) – only the venous diameter, and in 2 capillaries (3%) – both the venous and the arterial limb were affected. There was no capillary, in which the dilation $\geq 0.050 \text{ mm}$ affects only the arterial limb. Interestingly, in 20 capillaries (obtained from 17 patients, of whom 9 with SSc and 8 with UCTD), the diameter of the apical loop was $< 0.050 \text{ mm}$, but they were classified as giant according to the dilation only of the venous limb $\geq 0.050 \text{ mm}$ ($n = 18$) or both the venous and arterial limb $\geq 0.050 \text{ mm}$ ($n = 2$).

The results of the current study indicate as a novel observation that early microangiopathy could be diagnosed by measurement of both the apical loop and the venous capillary limb. Individual morphology of the giant capillaries in patients with early microangiopathy may be associated with dilation of the venous capillary diameter $> 0.050 \text{ mm}$ as a sole finding without concomitant dilation of the apical loop above this value. These results suggest the necessity for measurement of all "true" capillary diameters with emphasis on the apical loop and the venous limb.

36. Дончева-Дилова Ж, Стоилов Н, Ламбова С, Бояджиева В. Капиляроскопски промени при пациенти с феномен на Raynaud и професионални заболявания. Национална конференция по ревматология 15-17 март 2024 Хотел Kings' Valley гр. Казанлък. *Ревматология (България)*. 2024 (Suppl 1): 31-32.

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФЕНОМЕН НА RAYNAUD И ПРОФЕСИОНАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Ж. Дончева-Дилова¹, Н. Стоилов², С. Ламбова^{3,4}, В. Бояджиева²

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

Капиляроскопията е неинвазивен метод с водещо значение за ранната диагностика на прогресивната системна склероза и други системни ревматични заболявания с прояви на феномен на Raynaud. Все още оскъдни и недобре дефинирани са капиляроскопските промени при пациенти с професионални заболявания. Интерес представлява вибрационната болест, при която се наблюдава

засягане на малките кръвоносни съдове (известна още като „професионално обусловен феномен на Raynaud“). При повечето проучвания са докладвани дистонии със спастични капиляри, дилатирани капиляри, аневризмални разширения, перикапилярен оток, хеморагии, аваскуларни зони. Важно съображение за ревматологичната практика е, че при тези болни не се наблюдава склеродермоподобен тип микроангиопатия, характерна за ревматичните заболявания, която в ранните стадии се дефинира при наличие на гигантски капиляри с диаметър на капилярно рамо над 50 µm. Към момента няма стандартизация за промените в микроциркулацията, които се развиват вследствие на рисковите фактори на работната среда, което вероятно е свързано с вариабилност на находките предвид различната продължителност и интензивност на експозицията, както и с евентуално въздействие на комбинация от професионални рискови фактори.

CAPILLAROSCOPIC CHANGES IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON AND OCCUPATIONAL DISEASES

J. Doncheva-Dilova¹, N. Stoilov², S. Lambova^{3,4}, V. Boyadzhieva²

¹UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Occupational Diseases, Medical University – Sofia

²UMHAT "Sv. Iv. Rilski", Department of Rheumatology, Medical University – Sofia

³Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof. Dr Anton Mitov", Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

⁴Department of Rheumatology, MHAT "Sveti Mina" – Plovdiv

Capillaroscopy is a non-invasive method of leading importance for the early diagnosis of progressive systemic sclerosis and other systemic rheumatic diseases with manifestations of Raynaud's phenomenon. Capillaroscopic changes in patients with occupational diseases are still scarce and poorly defined. Of interest is vibration disease, in which small blood vessel involvement is observed (also known as "occupationally induced Raynaud's phenomenon"). Most studies reported dystonias with observation of spastic capillaries, dilated capillaries, aneurysmal dilations, pericapillary edema, hemorrhages, avascular areas. An important consideration for rheumatology practice is that these patients do not have a scleroderma-like type of microangiopathy characteristic of rheumatic diseases, which in the early stages is defined by the presence of giant capillaries with a diameter of a capillary arm over 50 µm. At present, there is no standardization for the changes in microcirculation that develop as a result of the risk factors of the work environment, which is probably related to the variability of the findings given the different duration and intensity of exposure, as well as to the possible impact of a combination of occupational risk factors.

37. Ламбова С., Цв. Бацалова, Д. Мотен, Б. Джамбазов. СОМР при остеоартроза на коленни стави и затлъстяване – има ли нови насоки? Национална конференция по ревматология 15-17 март 2024 Хотел Kings' Valley гр. Казанлък.

Ревматология (България). 2024 (Suppl 1): 35-36.

СОМР ПРИ ОСТЕОАРТРОЗА НА КОЛЕННИ СТАВИ И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ – ИМА ЛИ НОВИ НАСОКИ?

С. Ламбова^{1,2}, Цв. Бацалова³, Д. Мотен³, Б. Джамбазов³

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ “Св. Мина” – Пловдив

³Катедра “Биология на развитието”, ПУ “Паисий Хилендарски” – Пловдив

Засега в клиничната практика не са утвърдени за рутинно приложение биомаркери за ранна диагностика и за определяне на фенотипа и прогнозата на остеоартрозата (ОА) на коленни стави. Ставният хрущял съдържа хондроцити и заобикалящ ги екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ). ЕЦМ се състои от протеогликани и колаген (основно колаген тип II), както и от по-малки количества неколагенови протеини като cartilage oligomeric matrix protein (СОМР), който стимулира секрецията и агрегацията на колаген и допринася за стабилността на ЕЦМ. СОМР е традиционно изучаван като биомаркер, асоцииран с метаболизма на хрущяла. Има данни, че СОМР се експресира също в мастната тъкан и е наблюдавана положителна асоциация на циркулиращите му нива с body mass index (BMI). Настоящото значение на серумното ниво на СОМР като биомаркер при ОА на коленни стави не е дефинирано.

Целта на проучването е да се оцени серумното ниво на СОМР при пациенти с ОА на коленни стави със и без затлъстяване и при контроли с различен BMI, без данни за ОА.

В проучването са включени 137 пациенти със симптоматична първична ОА на коленни стави на възраст между 35 и 88 години (средна възраст 66 години; 121 жени и 16 мъже). Всички пациенти са с двустранно ангажиране на коленни стави, от II до IV рентгенови стадий по скалата на Kellgren–Lawrence. 76 от болните са с придружаващо затлъстяване ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) и 61 са с $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. Като контролна група са изследвани 34 лица без данни за ОА, в това число случаи с наднормено тегло и затлъстяване. Контролите са по-млади и с по-нисък BMI от болните с ОА на коленни стави, което е свързано с повишаване на честотата на ОА на коленни стави с напредване на възрастта и с наличието на рентгенови данни за ОА и при асимптоматични лица.

В настоящото проучване средните серумни концентрации на СОМР бяха значително по-високи в контролната група ($1518.69 \pm 232.76 \text{ ng/ml}$) в сравнение с пациентите с ОА на коленни стави ($1294.58 \pm 360.77 \text{ ng/ml}$) ($p = 0.0012$). Това може да е свързано с намаляване на обема на ставния хрущял при ОА. Още повече че се намери негативна корелация между нивото на СОМР и продължителността на заболяването ($p = 0.04$). В подгрупата болни с ОА на коленни стави с BMI под 30 kg/m^2 ($n = 61$), серумното ниво на СОМР ($1304.50 \pm 350.60 \text{ ng/ml}$) бе по-високо в сравнение със случаите с ОА и BMI над 30 kg/m^2 ($n = 76$, $1286.63 \pm 370.86 \text{ ng/ml}$), но разликата не беше статистически значима ($p = 0.68$).

Сравнението на серумните нива на СОМР при контролите с различен BMI (под и над 25 kg/m^2) показва значително по-високи стойности при лицата с наднормено тегло и затлъстяване ($1618.32 \pm 203.75 \text{ ng/ml}$ при контроли с $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 18$; $1406.61 \pm 216.41 \text{ ng/ml}$ при контроли с $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, $n = 16$; $p = 0.0092$).

Намаляването на серумното ниво на СОМР в хода на ОА на коленни стави може да е свързано с по-малък обем на ставния хрущял. Установи се и асоциация между нивото на СОМР и BMI. Интересен е фактът,

че серумното ниво на COMP бе по-високо при контроли с наднормено тегло и затлъстяване в сравнение с контроли с нормален BMI. От друга страна, нивото на COMP бе значително по-ниско при пациентите с OA на коленни стави и затлъстяване, което може да е свързано с особености в характеристиките и еволюцията на метаболитния тип OA и следва да бъде оценено при по-големи популации пациенти.

Проучването е финансирано от Фонд "Научни изследвания" (проект № КП-06-Н33/9).

COMP IN KNEE OSTEOARTHRITIS AND OBESITY – DO NEW CONSIDERATIONS EMERGE?

S. Lambova^{1,2}, Ts. Batsalova³, D. Moten³, B. Dzhabazov³

¹Department of Propaedeutics of Internal Diseases "Prof Dr Anton Mitov",
Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

²Department in Rheumatology, MHAT "Sv. Mina" – Plovdiv

³Department of Developmental Biology, Paisiy Hilendarski University – Plovdiv

Biomarkers that facilitate early diagnosis and determination of disease phenotype and prognosis in knee osteoarthritis (OA) are not established for routine use in clinical practice. Articular cartilage contains chondrocytes and surrounding extracellular matrix (ECM). ECM consists of proteoglycans and collagens (mainly collagen type II) as well as lower quantities of noncollagenous proteins such as cartilage oligomeric matrix protein (COMP) that promotes collagen secretion and aggregation, and contributes to ECM stability. COMP is traditionally studied as a biomarker associated with cartilage metabolism. However, it has been found that COMP is also expressed in the adipose tissue and a positive association between circulating COMP levels and body mass index (BMI) has been reported. Currently, the significance of serum COMP level as a biomarker in knee OA is not determined.

To assess serum COMP level in patients with knee osteoarthritis with and without obesity and in control subjects with different BMI, without OA.

137 patients with symptomatic primary knee OA at the age between 35 and 88 years (mean age 66 years) were included in the study (121 women and 16 men). All patients had bilateral knee involvement. The patients were from 2nd to 4th radiographic stage according to Kellgren–Lawrence scale. 76 patients were with concomitant obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) and 61 patients had BMI < 30 kg/m². 34 individuals including patients with overweight and obesity but without OA were examined as a control group. The control group was significantly younger and with lower BMI than the patients with knee OA. This is related to the high frequency of radiographic knee OA in elderly, as well as in asymptomatic individuals.

In the current study, the mean values of COMP serum level were significantly higher in the control group (1518.69 \pm 232.76 ng/ml) as compared with the patients with knee OA (1294.58 \pm 360.77 ng/ml) ($p = 0.0012$). This might be related to the lower cartilage volume in OA patients. Moreover, COMP levels correlated negatively with disease duration ($p = 0.04$). COMP levels in knee OA with BMI below 30 kg/m² ($n = 61$, 1304.50 \pm 350.60 ng/ml) were higher as compared with the cases with BMI above 30 kg/m² ($n = 76$, 1286.63 \pm 370.86 ng/ml) but the difference was not significant ($p = 0.68$).

Comparison of serum COMP levels in the controls with different BMI (below and above 25 kg/m²), revealed significantly higher values in individuals with overweight and obesity (1618.32 \pm 203.75 ng/ml in controls with BMI > 25 kg/m², $n = 18$; 1406.62 \pm 216.41 ng/ml in controls with BMI < 25 kg/m², $n = 16$; $p = 0.0092$).

Decrease in COMP level in the disease course in knee OA patients might be related to lower cartilage volume. Presence of association between COMP level and BMI was also observed. Interestingly, serum COMP levels were higher in obese controls without OA vs those with normal BMI, but lower in obese osteoarthritic patients that may be due to characteristics and evolution of metabolic type knee OA and should be delineated in larger patient populations.

This research was funded by the Bulgarian National Science Fund (KP-06-N33/9).

II. ПУБЛИКАЦИИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ

38. Ламбова С. Изкуството на капиляроскопията. *Мединфо.* 2023; 3:34-7.

НОЕМВРИ
10
2023

medinfo.bg

ИЗКУСТВОТО НА КАПИЛЯРОСКОПИЯТА

УСПОРЕДНОТО РАЗПОЛОЖЕНИЕ НА КАПИЛЯРИТЕ НА НОКЪТНАТА ГЪНКА СПРЯМО КОЖНАТА ПОВЪРХНОСТ ГИ ПРАВИ ПОДХОДЯЩИ ЗА МОРФОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ при капиляроскопско изследване на тази зона. Фактът, че при пациенти с ревматични заболявания, с прояви на периферна съдова исхемия, именно в тази достъпна за изследване зона се явяват морфологични микроваскуларни промени, които отразяват наличието на системно ангажиране и са диагностични, прави зоната на нокътната гънка своеобразен "прозорец", през който можем да погледнем и да "прочетем диагнозата", а в някои случаи да предскажем изявата на системно ревматично заболяване, което определя уникалното място на капиляроскопията в ревматологията. Основна индикация за провеждане на капиляроскопско изследване в ревматологията е наличието на феномен на Raynaud (ФР). Методиката има ключово значение за диференциране на първичен от вторичен ФР при ревматични заболявания. Достъпна и неинвазивна, капиляроскопията дава отговори на редица диагностични въпроси в ревматологията, в т.ч.: изключване на микроангиопатия при първичен ФР, ранна диагноза на прогресивната системна склероза с откриване на характерния "склеродермен" тип капиляроскопска картина, насочване на диагностичното мислене в посока дебют на системно заболяване на съединителната тъкан при пациенти с прояви на ФР и признаци на микроангиопатия.

The art of capillaroscopy

In the nailfold area capillaries are located parallel to the skin surface that makes them appropriate for morphological analysis at capillaroscopic examination. In patients with rheumatic diseases with peripheral vascular ischemia, microvascular changes appear namely in this accessible area, reflect systemic involvement and are diagnostic. Thus, the nailfold area plays a role of "window" through which we can look and "read the diagnosis", and in some cases predict the appearance of systemic rheumatic disease'. This determines the unique place of capillaroscopy in rheumatology. The main indication for capillaroscopic examination in rheumatology is the presence of Raynaud's

phenomenon (RP). The method is of key importance for differentiation of primary from secondary RP in rheumatic diseases. Accessible and non-invasive, capillaroscopy provides answers to a number of diagnostic questions in rheumatology, including confirmation the absence of microangiopathy in primary RP, early diagnosis of systemic sclerosis with detection of the characteristic "scleroderma" type capillaroscopic pattern, guiding diagnostic thinking towards the onset of a systemic connective tissue disease in patients with symptoms of RP and signs of microangiopathy.

39. Николов М, Ламбова С. Затлъстяването – протективен или рисков фактор за развитие на остеопороза. *Мединфо*. 2023; 3:30-33.

ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО

ПРОТЕКТИВЕН ИЛИ РИСКОВ ФАКТОР ЗА ОСТЕОПОРОЗА



д-р Мартин Н.
Николов, дм¹,
доц. д-р Севелина
Ламбова, дм²

¹Катедра
Кардиология,
пунктология и
ендокринология,
Медицински
факултет, МУ-Плевен

²Клиника по
ревматология,
УМБАЛ "Д-р Георги
Странски",
гр. Плевен

³Катедра по
Профилактика
на възрастните
болести "Проф. д-р
Антон Милов",
Медицински
факултет,
МУ-Пловдив

⁴Отделение по
ревматология,
УМБАЛ "Св. Мина",
гр. Пловдив

ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И ОСТЕО- ПОРОЗАТА СА СОЦИАЛНО- ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ,

чиято честота нараства в световен мащаб. Известно е комплексното взаимодействие между мастната и костната тъкан, както и ключовата роля на мускулната маса и функция за костния метаболизъм. Въпреки протективния ефект на по-високия индекс на телесна маса (Body Mass Index – BMI) върху костната минерална плътност (КМП), налице са данни за негативно въздействие на затлъстяването върху костния метаболизъм. По-високият BMI при пациенти без затлъстяване е протективен фактор срещу развитието на остеопороза. От друга страна, при пациенти със затлъстяване и по-високи стойности на телесната маса вероятно този протективен ефект отпада. В тази връзка интерес представлява сравнението на КМП на лица с наднормено тегло и затлъстяване, вкл. високостепенно затлъстяване при по-големи популационни проучвания.

Obesity – a protective or a risk factor for osteoporosis

Obesity and osteoporosis are diseases of social importance with increasing prevalence worldwide. The complex interaction between adipose and bone tissue are well-known as well as the key role of muscle mass and function for the bone metabolism. Despite the protective effect of the higher body mass index (BMI) on the bone mineral density (BMD), there are data about negative impact of obesity on bone metabolism. The higher BMI in patients without obesity is protective factor against the development of osteoporosis. On the other hand, in obese patients with higher values of body weight, probably this protective effect disappears. In this regard, the comparison of BMD in patients with and without obesity, including severe forms of obesity worths attention in larger patient populations.

40. Николов М, Ламбова С. Остеопороза и саркопения в ревматологичната практика. *Medical Magazine*. 2023; 111:68-72.

ММ РЕВМАТОЛОГИЯ

М. Николов^{1,2},
С. Ламбова^{3,4}

¹Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология",
Медицински факултет,
МУ – Плевен

²Клиника по Ревматология,
УМБАЛ "Д-р Г. Странски"
³Катедра по Пропedeutика на
вътрешните болести "Проф.
о-р Антон Митов", Медицински
факултет, МУ – Пловдив
⁴Отделение по Ревматология,
УМБАЛ "Св. Мина" – Пловдив

Остеопороза и саркопения в ревматологичната практика

Ключови думи:
Остеопороза,
саркопения,
целотелесно скениране.

Важни фактори, които определят риска от развитие на остеопороза са мускулната маса и функция. Мускулната и костната тъкан имат общи детерминанти по отношение на генетични фактори, хранене, начин на живот и хормонален баланс, което обуславя необходимостта от оценка на промените в телесния състав при пациенти с остеопороза. За нуждите на клиничната практика целотелесно скениране се провежда посредством DEXA. Целотелесното скениране е индицирано при пациенти подложени на бариатрична хирургия, при загубата на тегло над 10% при прилагане на друг вид нехирургично лечение на затлъстяването, в т.ч. медикаментозно, диетично или комплексен режим, както и при изявата на мускулна слабост и лош функционален капацитет. Поради наличието на общи етиологични фактори за развитието на остеопороза и саркопения се предлага термина "остеосаркопения" за означаване на синдром, при който е налице съчетание на двете патологични състояния. Съществен фактор за поддържане на мускулната маса имат физическата активност и хранителния режим. Скрининга и превенцията на саркопенията, както и прилагането на комплексно лечение в случаите на остеосаркопения (в т.ч., балансиран хранителен режим, внос на адекватно количество протеини, витамин Д, подходяща физическа активност) ще доведе до подобрене и на ефекта от лечението на остеопорозата.

Osteoporosis and sarcopenia in rheumatology practice

Important factors that determine the risk of development of osteoporosis are muscle mass and function. Muscle and bone tissue have common determinants in terms of genetic factors, nutrition, lifestyle and hormonal balance, which supports the necessity of assessment of changes in body composition in patients with osteoporosis. For the needs of clinical practice, a whole-body scan is performed using DEXA. Whole-body scan is indicated in patients undergoing bariatric surgery, when weight loss exceeds 10% with the use of other non-surgical treatments of obesity, including pharmacological, dietary or complex, as well as in cases with symptoms of muscle weakness and poor functional capacity. Due to the presence of common etiological factors for the development of osteoporosis and sarcopenia, the term "osteosarcopenia" is suggested to describe a syndrome, in which there is a combination of both pathological conditions. Physical activity and diet are essential for maintenance of muscle mass. Screening and prevention of sarcopenia, as well as the use of complex treatment in cases of osteosarcopenia (including balanced diet, adequate protein intake, vitamin D, appropriate physical activity) will lead to improvement in the efficacy of osteoporosis treatment.

41. Ламбова С. Диагностичен протокол при феномен на Raynaud. *Medical Magazine*. 2023; 111:74-9.

С. Ламбова

Катедра по Пропedeutика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, МУ – Пловдив, Отделение по Ревматология, МБАЛ "Св. Мина" – Пловдив

Диагностичен протокол при феномен на Raynaud

Ключови думи:
Феномен на Raynaud,
капиляроскопия,
антинуклеарни
антитела.

Феноменът на Raynaud (ФР) е клинична изява на обратим вазоспазъм на малките артерии и артериоли, провокиран от студова експозиция и емоционален стрес. Диагнозата на ФР е клинична. Задължителни изследвания за диференциална диагноза на първичен и вторичен ФР в ревматологията са периферна кръвна картина, СVE, CRP, тест за общи антинуклеарни антитела, капиляроскопия на нокътна гънка. Капиляроскопията е стратегически диагностичен метод при пациентите с ФР, тъй като патологичната капиляроскопска находка е с висока предсказваща стойност за развитие на системно ревматично заболяване. Изследванията трябва да се извършат в пълен обем при всички пациенти, вкл. в случаите, когато клинично няма данни за системно заболяване с оглед подобряване на ранната диагноза на олигосимптоматичните и субклинични форми на представяните на системните заболявания на съединителната тъкан и недиференцираните колагенози.

Diagnostic protocol in Raynaud's phenomenon

Raynaud's phenomenon (RP) is a clinical expression of reversible vasospasm of small arteries and arterioles, provoked by cold exposure and emotional stress. The diagnosis of RP is clinical. Mandatory investigations for differential diagnosis of primary and secondary RP in rheumatology are peripheral blood count, ESR, CRP, antinuclear antibodies screening test, nailfold capillaroscopy. Capillaroscopy is a strategic diagnostic method in patients with RP, as the pathological capillaroscopic findings inherit high predictive value for the development of systemic rheumatic disease. The diagnostic protocol should be accomplished in all patients, including in cases, in whom there are no clinical data for systemic disease in order to improve early diagnosis of oligosymptomatic and subclinical forms such as pre-stages of systemic connective tissue diseases and the undifferentiated connective tissue disease.

42. Ламбова С. Съвременни схващания за приложението на колхицин. *Мединфо*. 2023; 1:84-88.

СЪВРЕМ
01
2023

medinfo.bg

СЪВРЕМЕННИ СХВАЩАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА КОЛХИЦИН

Колхицин е широко прилаган медикамент на ниска цена, с добре известно противовъзпалително действие^[1]. Представлява трицикличен, липидоразтворим алкалоид, който се извлича от есенен минзухар (*Colchicum autumnale*)^[2]. Основната индикация за приложение на колхицин е острият пристъп на подагра. Медикаментът е утвърдена и високоефективна терапия при фамилната средиземноморска треска. През последните години интересът към приложението на колхицин нараства на базата на данни за неговата ефективност при други заболявания, в т.ч. болест на Бехчет, перикардит, вторична профилактика при пациенти с атеросклероза^[1,3,4].

Current concepts about colchicine administration

Colchicine is a widely used, low-cost drug with well-known anti-inflammatory properties. It is a tricyclic, lipid-soluble alkaloid that is extracted from *Colchicum*

autumnale. The main indication for the use of colchicine is the acute attack of gout. The medication is established highly effective therapy in familial Mediterranean fever In the recent years, interest in the use of colchicine has grown based on the data about its efficacy in other diseases such as Behcet's disease, pericarditis, secondary prophylaxis in patients with atherosclerosis


43. Николов М, Ламбова С. Остеопороза – ранна диагностика, профилактика и терапевтичен подход. *Мединфо*. 2024; 1:98-100.

01
2024

medinfo.bg

ОСТЕОПОРОЗА

РАННА ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД


д-р Мартин
Николов, дм¹,
доц. д-р Севдалина
Ламбова, дм^{1,2}

¹Клиника по
ревматология, МБАА
„Сърце и Мозък“,
гр. Плевен

²Профилактика
на вътрешните
болезни „Проф. д-р
Антон Милев“,
Медицински
факултет,
МУ-Пловдив

³Отделение по
ревматология,
МБАА „СВ. Мина“,
гр. Пловдив

Остеопорозата е хронично прогресивно метаболитно костно заболяване, което се характеризира с ниска костна маса и патологично променена микроархитектоника на костната тъкан с последващо влошаване на качеството на костта и повишена склонност към фрактури^{1,2}. Остеопорозата е предотвратимо и лечимо заболяване, но поради липсата на предупредителни клинични симптоми преди появата на остеопоротични фрактури, често диагнозата не се поставя в ранните стадии, когато може да се приложи ефективно лечение.

Osteoporosis – early diagnosis, prophylaxis and therapeutic approach

Osteoporosis is a chronic progressive metabolic bone disease that is characterized with low bone mass and pathologically altered microarchitecture of the bone tissue with subsequent deterioration of bone quality and increased risk of fractures. Osteoporosis is preventable and treatable disease, but due to the lack of early clinical symptoms before the appearance of osteoporotic fractures, often the diagnosis is not established in the early stages when administration of effective treatment is possible.