



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

Daria Cisło

**Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych
na spondyloartropatie zapalne**

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych,

Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2024

Składam serdeczne podziękowania
Panu Promotorowi prof. dr hab. n. med. Jerzemu Świerkotowi
za nieocenione wsparcie merytoryczne, pokłady życzliwości i cierpliwości,
poświęcony czas, wszelkie uwagi, sugestie i pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Ponadto dziękuję:
Panu prof. dr hab. n. med. Grzegorzowi Mazurowi za umożliwienie przeprowadzenia
pracy badawczej.

Dziękuję wszystkim **Pacjentom**, którzy wyrazili chęć udziału
w niniejszym badaniu.

Z całego serca dziękuję mojej **Rodzinie i Przyjaciółom** za nieustające wsparcie,
wiarę i motywację do dalszego rozwoju i podejmowania kolejnych wyzwań.

Pracę dedykuję Mojej Rodzinie

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów i symboli

7

1	Wstęp	12
1.1	Teoria rozwoju miażdżycy jako złożonego procesu zaburzeń lipidowych, zapalenia i odczynów immunologicznych	15
1.2	Spondyloartropatie zapalne: kryteria klasyfikacyjne i podział.....	21
1.2.1	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	23
1.2.2	Łuszczycowe zapalenie stawów	26
1.3	Epidemiologia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w spondyloartropatiach: standardowe i niestandardowe czynniki ryzyka oraz paradoks lipidowy	28
1.3.1	Standardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w ŁZS i ZZSK	28
1.3.2	Niestandardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w ŁZS i ZZSK	30
1.3.3	Paradoks lipidowy.....	33
1.4	Wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej EULAR oraz ESC	33
1.4.1	Wytyczne EULAR	34
1.4.2	Wytyczne ESC	34
2	Hipotezy badawcze i cele pracy	35
3	Material i metodyka badania	37
3.1	Grupa badanych chorych	37
3.2	Grupa kontrolna	38
3.3	Wykonane badania.....	38
3.3.1	Dane ankietowe.....	38
3.3.2	Badania laboratoryjne	39
3.3.3	24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera	39
3.3.4	Badanie echokardiograficzne z użyciem dopplera tkankowego	39

3.3.5	Badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych	40
3.3.6	Zasady oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w skali Pol-SCORE oraz SCORE2	41
3.4	Analiza statystyczna	42
4	Wyniki	43
4.1	Charakterystyka grup badanych i grupy kontrolnej	43
4.2	Wyniki oznaczenia stężeń frakcji lipidowych	47
4.2.1	Wyniki stężeń frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej i wskaźnika aterogenności	
	u chorych na spondyloartropatie: ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej z podziałem na płeć	47
4.2.2	Porównanie stężeń poszczególnych frakcji lipidowych z podziałem na płeć w ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej	48
4.2.3	Ocena zależności poszczególnych frakcji lipidowych od stężenia białka hsC-reaktywnego - w obrębie ŁZS, ZZSK oraz w grupie kontrolnej	51
4.3	Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera	59
4.3.1	Ogólna charakterystyka zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej.....	59
4.3.2	Nadkomorowe zaburzenia rytmu, zależność od wybranych parametrów.....	61
4.3.3	Komorowe zaburzenia rytmu, zależność od wybranych parametrów	61
4.4	Wyniki przezklatkowego badania echokardiograficznego	62
4.4.1	Funkcja skurczowa lewej komory.....	62
4.4.2	Funkcja rozkurczowa lewej komory.....	62
4.4.3	Ocena funkcji zastawek serca	62
4.4.4	Ocena średnicy aorty piersiowej wstępującej, obecności płynu w worku osierdziowym oraz indeksowanej objętości lewego przedsionka i zależność od wybranych parametrów	63
4.5	Ocena ultrasonograficzna tętnic szyjnych	65
4.5.1	Ocena grubości kompleksu intima-media (cIMT) w zależności od płci w grupach chorych z ŁZS, ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej.....	65

4.5.2	Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej w usg tętnic szyjnych u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów	66
4.5.3	Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej w usg tętnic szyjnych u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów z uwzględnieniem płci.....	72
4.5.4	Porównanie kobiet i mężczyzn w grupach chorych z ŁZS i ZZSK z obecnymi blaszkami miażdżycowymi i miażdżycą subkliniczną - zależność od wybranych parametrów.....	78
4.5.5	Analiza regresji logistycznej: jednoczynnikowa i wieloczynnikowa: zależność występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych	81
4.6	Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w modelu SCORE2 i Pol-SCORE.....	85
4.6.1	Wartość średnia ryzyka sercowo-naczyniowego w obrębie skali ryzyka oraz rozkład procentowy w zależności od poziomu ryzyka w całej grupie z rozpoznaniem SpA, w podgrupach: z ŁZS i ZZSK i w grupie kontrolnej.....	85
4.6.2	Reklasyfikacja chorych z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2).....	91
4.6.3	Reklasyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach chorych z ŁZS i ZZSK w skali Pol-SCORE po zastosowaniu mnożnika 1.5 oraz na podstawie obecności blaszki miażdżycowej	98
4.6.4	Reklasyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach chorych z ŁZS i ZZSK w skali SCORE2 po zastosowaniu mnożnika 1.5 oraz na podstawie obecności blaszki miażdżycowej, graficzne przedstawienie wyników	100
4.6.5	Krzywe ROC dla skali ryzyka SCORE2 i Pol-SCORE w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej i miażdżycy subklinicznej u chorych z SpA	103
5	Omówienie wyników i dyskusja	111
5.1	Analiza występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie.....	113

5.2	Analiza zaburzeń rytmu serca i zaburzeń przewodzenia u chorych z SpA	119
5.3	Analiza wyników badania echokardiograficznego u chorych z SpA	121
5.4	Analiza zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z SpA	124
5.5	Analiza skali ryzyka i występowania blaszek miażdżycowych u chorych z SpA oraz reklasyfikacji ryzyka S-N.....	129
5.6	Analiza krzywych ROC i wartości wskaźnika Youdena	135
6	Ograniczenia badania	137
7	Podsumowanie badania	137
8	Implikacje kliniczne badania	139
9	Wnioski.....	141
10	Streszczenie w języku polskim	142
11	Streszczenie w języku angielskim (Summary)	146
12	Spis tabel i rycin	150
12.1	Spis tabel.....	150
12.2	Spis rycin	155
13	Piśmiennictwo	158

Wykaz stosowanych skrótów i symboli

ACC - Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. *American College of Cardiology*)

AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *American Heart Association*)

AI - wskaźnik aterogeny (ang. *Atherogenic Index*)

Ao - aorta

apo A - apolipoproteina A

apo B - apolipoproteina B

ASA - kwas acetylosalicylowy

ASAS - Międzynarodowe Towarzystwo Oceny Spondyloartropatii (ang. *Assesment of Spondyloarthritis International Society*)

ASCVD - choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

ASDAS - wskaźnik aktywności zapalnej w ZZSK (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

ASE - Amerykańskie Towarzystwo Echokardiograficzne (ang. *American Society of Echocardiography*)

antyCCP - przeciwciała przeciwcytrulinowe

AUC - pole pod krzywą (ang. *area under curve*)

axSpA - osiowa postać spondyloartropatii zapalnej (ang. *axial spondyloarthritis*)

BASDAI - wskaźnik aktywności choroby w ZZSK (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

BAV- zastawka aortalna dwupłatkowa (ang. *bicuspid aortic valvae*)

bLMPCh - biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

BP - ciśnienie krwi (ang. *Blood Pressure*)

CAC - (tomograficzny) wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery calcium score*)

CARMA - badanie epidemiologiczne (ang. *CARdiovascular and rheuMATology*) :10-letnie badanie kohortowe dotyczące oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych pacjentów z SpA i RZS, które przeprowadzono w Hiszpanii

CASPAR - kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *Classification criteria for Psoriatic Arthritis*)

CG – control group

CCR2 - receptor CC chemokiny typu 2 (ang. *CC chemokine receptor type 2*)

ChNS - choroba niedokrwienia serca

ChUSN - choroby układu sercowo-naczyniowego

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

cIMT - grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej (ang. *carotid Intima Media Thickness*)

CORRONA - rejestr: (ang. *Consortium of Rheumatology Researches of North America*)- niezależne, prospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe oceniające pacjentów z RZS i SpA w USA pod kątem aktywności choroby, ciężkości przebiegu leczenia, działań niepożądanych i jakości życia

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-Reactive Protein*)

CVD - choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*)

E' lateralis - maksymalna prędkość wczesnorozkurczowej fazy ruchu części bocznej pierścienia mitralnego w dopplerze tkankowym

E' septalis - maksymalna prędkość wczesnorozkurczowej fazy ruchu części przegrodowej pierścienia mitralnego w dopplerze tkankowym

E/A - stosunek prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu (E) przez zastawkę mitralną do prędkości maksymalnej fali napływu w czasie czynnego skurczu przedsionka (A)

E/E`septalis - stosunek prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu mitralnego do maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowej fazy ruchu części przegrodowej pierścienia mitralnego w dopplerze tkankowym

E/E` lateralis - stosunek prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu mitralnego do maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowej fazy ruchu części bocznej pierścienia mitralnego w dopplerze tkankowym

E/E`Avg - stosunek prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu mitralnego do uśrednionej wartości maksymalnych prędkości wczesnorozkurczowej fazy ruchu części bocznej i środkowej pierścienia mitralnego w dopplerze tkankowym

EAPC - Europejska Asocjacja Kardiologii Prewencyjnej (ang. *European Association of Preventive Cardiology*)

ECAVI - Europejska Asocjacja Obrazowania Sercowo-Naczyniowego (ang. *European Association of Cardiovascular Imaging*)

EKG - elektrokardiografia

eNOS - syntaza tlenu azotu (ang. *endothelial NO synthase*)

ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*)

EULAR - Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (ang. *European League Against Rheumatism*)

FH - rodzinna hypercholesterolemia (ang. *familial hypercholesterolaemia*)

FMD - wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu (ang. *Flow Mediated Dilatation*)

GK - grupa kontrolna

GKS - glikokortykosteroidy

GM-CSF 9 - czynnik stymulujący tworzenie granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

HDL-C - cholesterol zawarty w lipoproteinach o wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoproteins*)

HLA-B27 - ludzki antygen leukocytny B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen*)

HR - częstość rytmu serca (ang. *Heart Rate*)

hsCRP - białko C-reaktywne oznaczone w teście o wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity C-Reactive Protein*)

IL – interleukina

LA - lewy przedsionek (ang. *left atrium*)

LAVI - indeksowana objętość lewego przedsionka (ang. *left atrium volume index*)

LDL-C - cholesterol zawarty w lipoproteinach o niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoproteins*)

LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricle Ejection Fraction*)

ksLMPCh - klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Lp (a) - lipoproteina a

ŁZS - łuszczycowe zapalenie stawów

M-CSF - czynnik stymulujący kolonię makrofagów (ang. *macrophage colony-stimulating factor*)

MCP-1 - białko chemotaktyczne monocytów typu 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*)

MRI - rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*)

MTX - metotreksat

M-W test - test Manna-Whitney'a

NATPOL 2011 - Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Ryzyka Chorób Układu Krążenia

NfκB - czynnik jądrowy Kappa B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

NKT - limfocyty NKT "naturalni zabójcy" (ang. *Natural Killer T-cells*)

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

non-HDL-C - cholesterol nie-HDL (ang. *non-HDL cholesterol*)

nr-axSpA - nieradiograficzna osiowa postać spondyloartropatii zapalnej (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*)

NS - niewydolność serca

NT - nadciśnienie tętnicze

OR - iloraz szans (ang. *Odds Ratio*)

OBS – obturacyjny bezdech senny

oxLDL - utlenione cząsteczki LDL (ang. *oxidized LDL*)

PAI-1 - inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor type 1*)

Pol-SCORE - skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *systemic coronary risk evaluation*) dla populacji polskiej

PTH - Polskie Towarzystwo Higieniczne

PTL - Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

PTLO - Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości

PTMR - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej

PTMSŻ - Polskie Towarzystwo Medycyny Stylu Życia

PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

RA – reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *Rheumatoid Arthritis*)

RF - czynnik reumatoidalny (ang. *Rheumatoid Factor*)

ROC - wykres krzywej ROC (ang. *receiver operating characteristic*)

RR - ciśnienie tętnicze (*włoski*: Riva-Rocci-metoda pomiaru ciśnienia tętniczego)

RSN – ryzyko sercowo-naczyniowe

RTG - badanie radiologiczne

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

SCORE2 - skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *systemic coronary risk evaluation*)

SCORE2-OP - skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego dla osób starszych
(ang. *systemic coronary risk estimation 2 Older Persons*)

SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*)

S-N - sercowo-naczyniowy

SpA – spondyloartropatie (ang. *Spondyloarthritis*)

SPC - leczenie skojarzone w jednej tabletkie (ang. *single pill combination*)

SVE – przedwczesne pobudzenia nadkomorowe (ang. *supraventricular ectopic beat*)

TC – cholesterol *całkowity* (ang. *total cholesterol*)

TChP - Towarzystwo Chirurgów Polskich

TGL - trójglicerydy

TNF-alfa - czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alpha*)

TTSz - tętnice szyjne

WOBASZ - Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności w Polsce

VCAM-1 - naczyniowa cząsteczka przylegania komórkowego (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*)

VE - przedwczesne pobudzenia komorowe (ang. *ventricular ectopic beat*)

VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

VLA-4 integrin- integryna bardzo późnego antygenu typu 4 (ang. *very late antigen-4*)

ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Wstęp

Przewlekłe choroby zapalne stawów o podłożu autoimmunologicznym, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), wiążą się ze zwiększoną częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych. W porównaniu z populacją ogólną częstotliwość występowania incydentów typu zawał serca, udar mózgowy, niewydolność krążenia zwiększa się 2-3-krotnie u chorych z RZS (Dadoun i in., 2013), 1,6 - 1,9-krotnie u chorych z ZZSK (Mathieu i in., 2015) oraz 1,3-1,5-krotnie u chorych z ŁZS (Polachek i in., 2017). Oprócz standardowych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy (tj. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, otyłość, pozytywny wywiad rodziny w kierunku przedwczesnego występowania chorób układu krążenia, płeć męska, palenie papierosów, mała aktywność fizyczna), w patogenezie powstawania blaszek miażdżycowych brane są pod uwagę również tzw. niestandardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, do których zaliczamy: ciężki przebieg kliniczny choroby podstawowej, dużą aktywność zapalną, zaburzenia immunologiczne oraz działania niepożądane stosowanych leków.

Ze względu na fakt, że w ŁZS stężenia białka C-reaktywnego (CRP) są zazwyczaj niższe niż w RZS, istnieje konieczność poszukiwania innego markera odpowiedzialnego za zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej chorobie. W ŁZS większą rolę odgrywiają: podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI), insulinooporność i zwiększona zachorowalność na cukrzycę. Istotne znaczenie ma również wczesne wystąpienie choroby, a także jej duża aktywność kliniczna.

Objawy choroby wieńcowej w układowych chorobach tkanki łącznej oraz spondyloartropatiach przeważnie różnią się od standardowych. Z jednej strony możliwy jest jej bezobjawowy przebieg, z drugiej natomiast strony choroba częściej może przejawiać się w formie ostrej, takiej jak nagły zgon sercowy (Castaneda i in., 2018).

Charakter zmian miażdżycowych w koronarografii często przybiera postać rozszianych blaszek, nieistotnych hemodynamicznie, natomiast budową spełniających kryteria blaszek niestabilnych z dużą komponentą zapalną (Ozdowska i in., 2018a), które charakteryzują się

skłonnością do pęknięcia z możliwością wystąpienia ostrego zakrzepu. W ostatnich latach odnotowano duży postęp w leczeniu CVD (ang. *cardiovascular disease*) i redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej w populacji ogólnej, co w mniejszym stopniu przekłada się na grupę pacjentów z chorobami zapalnymi, takimi jak: RZS, ZZSK oraz ŁZS. Aktualne dane dotyczące populacji norweskiej (badaniem objęto ponad 36 tys. chorych na RZS, 18,7 tys. chorych na ŁZS oraz 16,5 tys. chorych z osiową spondyloartropatią – axSpA) wskazują na krótszy czas przeżycia w grupie chorych z RZS i axSpA (ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny było zwiększone 1,45 razy u chorych z RZS oraz 1,38 razy u chorych z axSpA, w porównaniu z populacją ogólną). Najwyższe ryzyko względne dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiło u chorych na RZS w grupie poniżej 55 roku życia, a najniższy hazard względny zgonu sercowo-naczyniowego stwierdzono u chorych ≥ 75 lat. W grupie pacjentów z axSpA ryzyko względne zgonu SN wzrastało stopniowo wraz z wiekiem. W porównaniu z populacją ogólną u pacjentów z RZS i axSpA stwierdzono 1,4-krotnie większe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kobiety, ale nie mężczyźni, chorzy na ŁZS, charakteryzowały się nieznacznie zwiększoną śmiertelnością (HR 1,10 [95% CI: 1,00; 1,21] wśród kobiet i 1,02 [95% CI: 0,93; 1,11] wśród mężczyzn. Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) związane było z krótszym czasem przeżycia. We wszystkich analizowanych grupach u chorych, którzy stosowali leki biologiczne i nie otrzymywali GKS, wystąpiło najniższe ryzyko zgonu (uwzględniając śmiertelność ze wszystkich przyczyn), podczas gdy u chorych, którzy otrzymywali GKS i nie stosowali leków biologicznych, ryzyko zgonu było najwyższe (Kerola i in., 2022).

Niektóre leki stosowane w leczeniu spondyloartropatii i RZS (niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklosporyna) mają udowodnione działanie zwiększające ryzyko wystąpienia: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych oraz niewydolności nerek. Natomiast hydroksychlorochina redukuje ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych na RZS (Wasko i in., 2007), a metotreksat zmniejsza ryzyko śmierci z powodu powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów (Westlake i in., 2010).

Leczenie biologiczne w reumatologii stosowane jest od ponad 20 lat. Pierwszymi i najczęściej stosowanymi lekami biologicznymi były inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa). W literaturze wskazuje się na korzystny wpływ tych leków na poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego (Zhang i in., 2009) oraz zmniejszenie

sztynności aorty (Angel i in., 2010). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa przynosi także efekt zapobiegania, a nawet odwracania pogrubienia kompleksu cIMT (Del Porto i in., 2007) oraz redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (Nair i in., 2022).

W RZS i ZZSK występuje odwrotna zależność pomiędzy wysokimi wskaźnikami reakcji zapalnej a stężeniem cholesterolu. W związku z tym tradycyjne podejście do analizy lipidogramu i ocena z zastosowaniem standardowej skali ryzyka sercowo-naczyniowego może fałszywie zaniżać poziom tego ryzyka. Bardziej odpowiedni i zalecany do oceny zaburzeń lipidowych jest w tym przypadku wskaźnik aterogenności (AI) obliczany jako iloraz stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL, tzw. wskaźnik Castellego. Ponadto podwyższone stężenie białek ostrej fazy – amyloidu A oraz fosfolipazy A2 – powoduje zmiany jakościowe w HDL, które stają się proaterogenne (Kisilevsky & Manley, 2012). Wymienione zmiany profilu lipidowego prowadzą do powstania zjawiska paradoksu lipidowego, w którym – przy względnie niskich stężeniach cholesterolu całkowitego i LDL – występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjenci z rozpoznaniem spondyloartropatii zapalnej (SpA) - tj. ZZSK i ŁZS, którzy poddani zostali ocenie w mojej pracy, uznawani są za grupę chorych o podwyższonym ryzyku rozwoju miażdżycy naczyniowej. Określenie ryzyka sercowo-naczyniowego – tak jak w całej populacji – opiera się na użyciu skali oceniających to ryzyko na podstawie tabel obowiązujących w danym kraju. W Polsce do 2021 roku były to tabele Pol-SCORE. W skali tej wyróżniono cztery poziomy ryzyka: niskie ryzyko sercowo-naczyniowe - poniżej 1%, pośrednie: 1 - 4%, wysokie: 5 - 9% i bardzo wysokie: $\geq 10\%$, oznaczające odsetek występowania śmiertelnych powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat. Od 2021 roku obowiązują nowe skale: SCORE2 i SCORE2-OP zaprezentowane w wytycznych ESC prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z wytycznymi EULAR z 2009 roku (Peters i in., 2010), które zostały zaktualizowane w roku 2015/2016 (Agca i in., 2017), w przypadku chorych z RZS ryzyko sercowo-naczyniowe szacuje się mnożąc wartość procentową uzyskaną w toku oceny zgodnie z tabelą SCORE przez wskaźnik 1.5. Początkowo wyróżniano szczególne grupy chorych z RZS, u których zalecano stosowanie tego wskaźnika. Byli to chorzy z powikłaniami narządowymi pozastawowymi, RZS trwającym ponad 10 lat, z obecnymi przeciwciałami antycytrulinowymi (antyCCP) lub czynnikiem reumatoidalnym (RF). Obecnie stosowanie opisanej procedury obliczeniowej zalecane jest u wszystkich

dorosłych chorych na RZS. Sposób szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku spondyloartropatii zapalnych nie został jednoznacznie ustalony. W dokumencie EULAR z 2009 wspomina się co prawda o możliwości mnożenia wartości SCORE przez 1.5, ale postępowanie takie nie jest tak dobrze udokumentowane i podparte pewnymi danymi, jak ma to miejsce w przypadku RZS. Uważa się jednak, że w przypadku spondyloartropatii zapalnych ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane według standardowych zaleceń jest u pacjentów z tym rozpoznaniem niedoszacowane, co przekłada się na brak lub opóźnienie działań z zakresu profilaktyki pierwotnej – np. stosowania statyn. W dalszej konsekwencji może to przyczynić się do częstszego występowania powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgowy, niewydolność krążenia, czy nagły zgon sercowy.

1.1 Teoria rozwoju miażdżycy jako złożonego procesu zaburzeń lipidowych, zapalenia i odczynów immunologicznych

Miażdżyca jest spowodowana ogniskowym gromadzeniem się lipidów, głównie lipoprotein o małej gęstości (LDL) w ścianie średnich i dużych tętnic. Lipidy odkładają się w obszarze podśródbłonkowym w miejscach zaburzonego, nielaminarnego przepływu krwi – np. w punktach rozgałęzień tętnic. Związek przyczynowo-skutkowy cholesterolu LDL z rozwojem miażdżycy jest niepodważalny i wydaje się najsilniejszy spośród wszystkich czynników ryzyka S-N. Kolejną fazą przemian jest wynikająca z obecności złogów lipidów w ścianie naczyń tętniczych odpowiedź zapalna, która przyczynia się do postępu zmian miejscowych i wystąpienia powikłań choroby miażdżycowej. Zapalenie, łączy więc szlaki tradycyjnych czynników ryzyka ze zmienioną reakcją komórek ściany tętnic oraz rekrutacją do tych miejsc leukocytów. Mechanizmy te wykazują wzajemne zależności sprzyjając progresji choroby. Miażdżycę uznaje się zatem za przewlekłą chorobę zapalną tętnic, w której biorą udział trzy nakładające się na siebie zjawiska: gromadzenie lipidów, procesy zapalne i włóknienie.

Efektom tych przemian jest tworzenie się w ścianach tętnic nacieków, które zwiększając swoją objętość zwężają światło naczyń. To z kolei powoduje niedokrwienie zaopatrywanych przez nie narządów, objawiające się klinicznie zawałem, udarem lub niedokrwieniem kończyn dolnych.

Śródbłonek - można uznać za narząd stanowiący barierę ochronną pomiędzy związkami o charakterze toksycznym, płynącymi z krwią w naczyniach tętniczych a tkankami i narządami. Jeżeli jednak dojdzie do uszkodzenia śródbłonka staje się on narządem współuczestniczącym i ułatwiającym rozwój miażdżycy. Zdrowy śródbłonek jest odpowiedzialny za modulowanie napięcia mięśni gładkich ściany naczyniowej, które warunkuje parametry przepływu krwi. Dodatkowo śródbłonek odgrywa rolę w hamowaniu proliferacji komórek mięśni gładkich oraz hamowaniu reakcji zapalnej i zakrzepowej. Tlenek azotu produkowany przez śródbłonek przy udziale śródbłonkowej syntazy NO (eNOS-ang. *endothelial nitric oxide synthase*) w stężeniach fizjologicznych powoduje wazodylatację, zmniejsza agregację płytek krwi, hamuje adhezję leukocytów do powierzchni śródbłonka. Dodatkowo może korzystnie wpływać na metabolizm lipoprotein. Komórki śródbłonka - EC (ang. *Endothelial Cells*) uwalniają również prostacyklinę i śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący, które aktywują komórki mięśni gładkich oraz hamują aktywację płytek krwi, działając synergistycznie z NO.

W wyniku oddziaływania na śródbłonek cząstek czynnych biologicznych dochodzi do jego aktywacji, która przejawia się w pięciu podstawowych zjawiskach:

- utrata integralności naczyń - objawiająca się zwiększoną przepuszczalnością dla płynów z przestrzeni zewnątrznaczyniowej;
- ekspresja cząstek adhezyjnych: są to selektyna P i selektyna E oraz naczyniowa cząsteczka przylegania komórkowego - VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule*) i cząsteczka przylegania międzykomórkowego - ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule*), które uznaje się za markery dysfunkcji śródbłonka;
- zmiana fenotypu z przeciwdziałającego procesom zakrzepowym na prozakrzepowy;
- wytwarzanie cytokin;
- ekspresja ludzkich antygenów zgodności tkankowej na powierzchni komórek.

Jedną z przyczyn utraty ochronnej funkcji śródbłonka są nadmierne siły ścinające, np. w przebiegu nadciśnienia tętniczego, stres oksydacyjny związany z cukrzycą lub hypercholesterolemią, podwyższony poziom wolnych rodników tlenowych, toksyny uwalniane w trakcie palenia wyrobów tytoniowych. W odpowiedzi na czynniki uszkadzające komórki śródbłonka produkują endotelinę 1 i angiotensynę II, których aktywność sprzyja proliferacji komórek mięśni gładkich, przyczynia się do rozwoju blaszki miażdżycowej i zakrzepicy wewnątrznaczyniowej.

Do wykładników uszkodzenia śródbłonna zaliczyć można także podwyższone stężenia IL-6, TNF-alfa oraz hsCRP.

W powstawaniu złogów miażdżycowych biorą udział komórki odpowiedzi immunologicznej:

- monocyty przekształcające się w makrofagi, a te z kolei w obładowane cholesterolem komórki piankowate
- limfocyty T
- limfocyty B
- komórki mięśni gładkich
- granulocyty
- płytki krwi

Makrofagi

Makrofagi są najliczniejszym podzbiorem komórek występujących w zmianach miażdżycowych. W zdrowych tętnicach makrofagi znajdują się w przydance, gdzie uczestniczą w regulacji średnicy naczyń krwionośnych poprzez interakcję z komórkami mięśni gładkich. W odpowiedzi na aktywację śródbłonna spowodowaną nadciśnieniem, hipercholesterolemią lub hiperglikemią, klasyczne monocyty rekrutowane są do błony wewnętrznej z udziałem integryny $\alpha 4$ -VLA-4, zwanej też bardzo późnym antygenem 4 (ang. *Very Late Aantigen 4*) oraz receptora chemokin, w tym chemokiny CCL2, nazywanej również białkiem chemotaktycznym monocytów-1 – MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*) i CCR5/MCP-5 (ang. *monocyte chemoattractant Protein-5*) (Soehnlein i in., 2013). Komórki śródbłonna błony wewnętrznej wykazują zwiększoną ekspresję cząsteczki adhezji komórkowej naczyń-1: VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule 1*) oraz cząsteczki adhezji międzykomórkowej-1 ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*), co poprzedza transmigrację makrofagów (Hwang i in., 1997), (Ridker i in., 2001). Czynnikiem stymulującym wzrost kolonii makrofagów - M-CSF (ang. *macrophage colony stimulating factor*) powoduje zamianę monocytów, znajdujących się już w błonie wewnętrznej w makrofagi.

W wyniku przedostania się zmodyfikowanych cząsteczek LDL do komórek makrofagów w procesie internalizacji powstają komórki piankowate. W mechanizmie tym biorą udział tzw. receptory zmiatające, (Srs, ang. *scavenger receptors*) (Canton i in., 2013).

Zmodyfikowane lipidy - utlenione cząsteczki LDL (oxLDL) poprzez wyzwalanie szlaku sygnalizacyjnego jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *Nuclear Factor kappa B*) aktywują inflamasom, co promuje transkrypcję białka NOD-podobnego 3, zawierającego domenę pirynową - NLRP3 (ang. *NOD-like recetor-tor family-pyrin domain containing 3*) i pro-IL-1 β .

Inflamasomy to wewnątrzkomórkowe kompleksy multimerów białkowych, które odgrywają kluczową rolę w wytwarzaniu cytokin prozapalnych. Złożony inflamasom NLRP3 powstaje z połączenia NLRP3, białka plamistego związanego z apoptozą (ASC) i kaspazy-1. Kompleks ten aktywuje prokaspazę-1 do kaspazy-1, która z kolei przekształca pro-IL-1 β i pro-IL-18 w ich bioaktywne, promiażdżycowe formy: IL-1 β i IL-18. Inflamasom może być aktywowany przez kryształy cholesterolu, kryształy kwasu moczowego oraz kryształy utlenionych LDL (oxLDL) (Sheedy i in., 2013).

Limfocyty T

Limfocyty pomocnicze T podtyp Th1 wydzielają prozapalne cytokiny, tj.: interferon gamma – INF-gamma, IL-2 oraz czynnik martwicy nowotworów alfa - TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha*) (Okamura i in., 1995). Komórki prezentujące antygen produkują IL-18 i IL-12, które pobudzają transformację limfocytów T do Th1 (Chen i in., 2023).

Limfocyty Th2 charakteryzują się natomiast tym, że wydzielają IL-10 i IL-4, które mogą łagodzić aterogenezę. Komórki T-regulatorowe wykazujące ekspresję transformującego czynnika wzrostu – TGF-beta (ang. *transforming growth factor beta*) mają również tendencję do łagodzenia stanów zapalnych.

Limfocyty B

Limfocyty B1 wytwarzają przeciwciała w odpowiedzi na aterogenny LDL i mogą chronić w tym mechanizmie przed miażdżycą, podczas gdy limfocyty B2 prowadzą do nasilenia procesów miażdżycowych poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych i aktywację limfocytów Th1 (Shaw i in., 2000) (Kyaw i in., 2017).

Komórki mięśni gładkich – SMC (ang. *smooth muscle cells*)

Komórki mięśni gładkich wydają się odgrywać pozytywną rolę w miażdżycy, gdyż większość powikłań sercowo-naczyniowych wynikających z pęknięcia blaszki miażdżycowej jest odwrotnie skorelowana z zawartością SMC w blaszce miażdżycowej.

Miejscowy stan zapalny uruchamia reakcję gojenia, co sprzyja tworzeniu się ochronnej włóknistej osłonki blaszki miażdżycowej. W skład tej struktury wchodzi obfita macierz zewnątrzkomórkowa, produkowana przez SMC (Hansson & Libby, 2006). Pod wpływem wychwytu lipidów i interakcji z cytokinami dochodzi jednak także do zmian SCM polegających na zwiększeniu ekspresji markerów zwykle przypisywanych makrofagom, w tym chemokiny CCL2 i CCL5 (Cushing i in., 1990) (Quinn i in., 1987), które promują rekrutację monocytów. SMC mogą zatem przekształcać się w komórki makrofagopodobne, ale również możliwa jest ich transformacja w kierunku fibroblastów. Starzejące się SMC uwalniają cytokiny prozapalne i enzymy degradujące macierz, w tym metaloproteinazy macierzy MMP (ang. *plasma matrix metalloproteinase*), powodujące rozpad kolagenu, elastyny i proteoglikanów, a to z kolei może prowadzić do pęknięcia blaszek miażdżycowych.

Granulocyty

Liczba krążących granulocytów pozwala przewidzieć przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe u ludzi, co sugeruje związek między liczbą neutrofilii a miażdżycą (Friedman i in., 1974). Neutrofile częściowo kontrolują migrację makrofagów poprzez wydzielanie kilku białek o działaniu chemotaktycznym w tym: CCL2, katelicydyny, katepsyny G i alfa-defensyny.

Płytki krwi

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w biologii miażdżycy wytwarzając mediatory stanu zapalnego: białko 8/14 związane ze szpikiem i płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*) oraz CD40L. Ekspresję CD40L wykazują wszystkie główne typy komórek zaangażowanych w miażdżycę: komórki śródbłonna, makrofagi, limfocyty T, SMC, płytki krwi (Mach i in., 1997). Czynniki powodujące wyzwolenie CD40L (wyzwalacze ligacji) to cząstki adhezyjne, cytokiny i MMP zaangażowane w degradację macierzy zewnątrzkomórkowej. CD40L ma działanie prozakrzepowe polegające na zwiększeniu ekspresji czynnika tkankowego na EC, SMC i makrofagach, co wywołuje kaskadę krzepnięcia pod wpływem czynnika VII. Uwalniane przez płytki krwi aktywne chemicznie substancje takie jak: serotonina czy czynniki wzrostu, aktywują procesy namnażania się komórek mięśni gładkich oraz uwalniania czynnika V, XI, XIII, białka S, ale również reakcję fibrylizacji fibrynogenu i wytwarzania inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu I (*PAI-1-plasminogen activator inhibitor type I*).

Płytki krwi są zatem punktem łączącym proces zapalny z procesem zakrzepowym, a także są głównym źródłem CCL5, który unieruchomiony na śródbłonku tętnic sprzyja adhezji i rekrutacji monocytów (Von Hundelshausen i in., 2001).

Do cytokin i substancji związanych z progresją miażdżycy i jej powikłań zaliczamy:

- cytokiny prozapalne: IL-1, TNF-alfa, IL-18, CD40L, MCP-1
- reagenty wywołujące efekt prozakrzepowy: fibrynogen, inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu - PAI-1
- cytokinę przekąźnikową jaką jest IL-6, która wywołuje w wątrobie aktywację produkcji białek ostrej fazy, tj. CRP i Amyloidu A

Reakcja zapalna w naczyniach i powstałych już zmianach miażdżycowych zależy od szlaku, w którym dominującą rolę odgrywa IL-6. Całość obrazu zawiera więc w sobie nie tylko zjawisko aterosklerozy, ale ze względu na towarzyszące procesy wykrzepiania powinno nosić nazwę aterotrombozy (Davi & Patrono, 2007). Nie wszystkie procesy miejscowego wykrzepiania prowadzą do ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Część zakrzepów może ulec spontanicznej lizie, a część poprzez włóknienie zostaje wbudowana w blaszkę miażdżycową.

Stężenie CRP wykazuje dodatnią korelację ze wskaźnikami dysfunkcji śródbłonka naczyniowego oraz przedklinicznymi postaciami miażdżycy i z powikłaniami sercowo-naczyniowymi (Corrado i in., 2010). W stanach ostrych incydentów sercowo-naczyniowych obserwuje się podwyższone stężenia CRP oraz IL-6, co wydaje się być nie tylko zjawiskiem współistniejącym, ale też wykazującym związek przyczynowo-skutkowy (Blake & Ridker, 2003).

Blaszki miażdżycowe dzielimy na stabilne, w których dominują zmiany włókniste i zwapnienia oraz niestabilne z cienką pokrywą włóknistą (< 65 μm) i dużym rdzeniem lipidowym (> 40% objętości blaszki) a także naciekami zapalnymi z monocytów/makrofagów, limfocytów T i mastocytów oraz występującą na brzegach neowaskulogenezą. Kiedy słaby włóknisty kapeluszy pęka, białka krzepnięcia krwi uzyskują dostęp do czynnika tkankowego (TF, ang. *Tissue Factor*) uwalnianego z makrofagów w rdzeniu lipidowym, powodując tworzenie się skrzepliny. Drugi mechanizm uszkodzenia blaszki miażdżycowej polega na erozji powierzchniowej warstwy błony

wewnętrznej bez pęknięcia osłonki włóknistej. Powierzchniowa erozja może wystąpić w blaszkach bogatych w macierz pozakomórkową i stosunkowo ubogich w lipidy.

1.2 Spondyloartropatie zapalne: kryteria klasyfikacyjne i podział

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób reumatycznych o podłożu autozapalnym, którą charakteryzuje podobna immunogeneza, objawy radiologiczne oraz epidemiologia, ale różni obraz kliniczny, rokowanie oraz odpowiedź na zastosowane leczenie.

Występowanie antygenu HLA-B27 jest silnie związane z SpA i często pomocne w diagnostyce różnicowej z innymi schorzeniami reumatologicznymi. U pacjentów z SpA nieodróżnioną obecność HLA-B27 stwierdza się w 70%, a związek ten jest jeszcze silniejszy w przypadku ZZSK, ponieważ do 95% chorych posiada ten antygen. Częstość występowania HLA-B27 w populacji ogólnej wynosi 5 – 10%. Z tego względu do sklasyfikowania pacjenta jako chorego na SpA osiową nie wystarczy dodatni test na antygen, ale o rozpoznaniu decyduje dodatkowo obecność przynajmniej dwóch innych objawów choroby.

Do spondyloartropatii zapalnych oprócz ZZSK i ŁZS zaliczamy: reaktywne zapalenie stawów po przebytej infekcji oraz zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit.

Rozwój SpA jest wynikiem nakładania się czynników genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Wspólną cechą ZZSK i ŁZS jest wzmożona ekspresja TNF-alfa, który powoduje pobudzenie cząstek adhezyjnych śródbłonna naczyniowego przyczyniając się do upośledzenia wydzielania czynników wazodylatacyjnych i prowadzi do dysfunkcji śródbłonna. Skutkuje to wzrostem przepuszczalności dla komórek zapalnych w błonie naczyniowej tętnic oraz błonie maziowej stawów. Zwiększone stężenia TNF-alfa oraz IL-6 powodują obniżenie stężenia adiponektyny, co prowadzi z kolei do insulinooporności, która jest związana z rozwojem zespołu metabolicznego i powiązanych z nim zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego.

Grupę spondyloartropatii zapalnych możemy podzielić na te z dominującymi objawami osiowymi – tzw. axSpA (ang. *axial Spondyloarthritis*) oraz z przewagą objawów z zajęciem stawów obwodowych – tzw. postać obwodowa SpA, a także trzeci rodzaj - SpA o typie mieszanym. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii ASAS z 2010 i 2011 przedstawiono w tabeli 1 i 2. Definicję zapalnego bólu krzyża podano w tabeli 3.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej (axSpA) według ASAS 2010

Ból krzyża trwający > 3 miesiące u osoby < 45 roku życia
oraz
cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (RTG/MRI)
+1 cecha SpA
lub
obecny antygen HLA-B27
+ 2 cechy SpA
- zapalny ból krzyża
- zapalenie stawów obwodowych
- zapalenie przyczepów ścięgnistych (w obrębie pięty)
- zapalenie palców (dactylitis)
- zapalenie błony naczyniowej oka
- łuszczyca
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- dobra odpowiedź na NLPZ (znaczna poprawa po 24 - 48 godzinach)
- SpA w wywiadzie rodzinnym
- zwiększone stężenie CRP w surowicy (po wykluczeniu innych przyczyn)

Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii obwodowej według ASAS 2011

Zapalenie stawów lub przyczepów ścięgnistych, lub palców
oraz
 ≥ 1 z poniższych cech SpA:
- zapalenie błony naczyniowej oka
- łuszczyca
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- poprzedzające zakażenie
- obecny antygen HLA-B27
- zapalenie stawów krzyżowo - biodrowych w badaniu obrazowym
albo
 ≥ 2 inne z poniższych cech SpA:
- zapalenie stawów
- zapalenie przyczepów ścięgnistych
- zapalenie palców
- zapalny ból krzyża (kiedykolwiek)
- SpA w wywiadzie rodzinnym

Tabela 3. Definicja zapalnego bólu krzyża

Zapalny ból krzyża występuje przy spełnieniu ≥ 4 z następujących kryteriów:

1. Ból wystąpił < 40 roku życia
2. Podstępny początek objawów
3. Ból zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych
4. Nie ustępuje podczas odpoczynku
5. Występuje w nocy (zmniejsza się po wstaniu z łóżka)

1. Pod postacią osiową SpA mogą wystąpić takie choroby jak:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK),
- łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS),
- spondyloartropatia przedradiologiczna (nr-axSpA).

2. Pod postacią obwodową SpA mogą wystąpić takie choroby jak:

- łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS),
- reaktywne zapalenie stawów,
- zapalenie stawów towarzyszące zapaleniom jelit,
- zapalenie stawów skojarzone z zapaleniem błony naczyniowej oka,
- niezróżnicowana spondyloartropatia.

W obecnej pracy ocena ryzyka sercowo naczyniowego dotyczy chorych, którzy spełnili kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej lub mieszanej z podziałem na ZZSK i ŁZS.

1.2.1 Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa występuje u 0,2 - 1% populacji ogólnej, a stosunek zachorowań mężczyzn do kobiet wynosi 3:1. Choroba wykazuje występowanie rodzinne i u krewnych pierwszego stopnia ryzyko jej wystąpienia wynosi 30%.

ZZSK zwykle zaczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, ale u 90% pacjentów pierwsze objawy choroby występują pomiędzy 15 a 45 rokiem życia. Głównym objawem ZZSK jest tzw. zapalny ból krzyża (tabela 3). Czas od wystąpienia objawów do rozpoznania jest długi, gdyż najczęściej prawidłowe rozpoznanie stawiane jest po upływie 5 - 7 lat od wystąpienia dolegliwości. Może też dochodzić do zajęcia stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniętych, a także zmian pozastawowych. W etiologii tego schorzenia biorą udział czynniki genetyczne, infekcyjne oraz immunologiczne i środowiskowe.

Ciekawą teorią rozwoju ZZSK jest hipoteza związana ze wzrostem przepuszczalności błony śluzowej w jelitach w porównaniu do osób zdrowych. Zaburzona równowaga bakterii prozapalnych i probiotycznych w jelitach powoduje stan dysbiozy, co skutkuje uszkodzeniem bariery śluzówkowej jelita i zwiększa przechodzenie składników bakteryjnych takich jak np. LPS (lipopolisacharyd) do naczyń i narządów. Patogenne mikroorganizmy prowadzą do aktywacji

wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej wyrażającej się syntezą cytokin prozapalnych – głównie IL-7 i IL-23 oraz TNF-alfa i IL-1 (Engelbertsen & Lichtman, 2017). U podłoża tego zjawiska znajduje się założenie, że niektóre mikroorganizmy mają takie same lub podobne składniki komórkowe jak epitopy ludzkich komórek i reagują z nimi krzyżowo. Objaw ten nazywamy mimikrą molekularną.

Do rozpoznania zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa stosujemy zmodyfikowane kryteria nowojorskie, wśród których wyróżniamy kryteria kliniczne i radiologiczne (tabela 4).

Tabela 4. Zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (na podstawie: Arthritis Rheum., 1984; 27: 361)

Kryteria kliniczne	Kryteria radiologiczne
1) ból w okolicy krzyżowo - lędźwiowej utrzymujący się przez ≥ 3 mies., zmniejszający się po ćwiczeniach, nieustępujący w spoczynku	obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo - biodrowych 2 – 4 stopnia
2) ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej	zmiany zapalne w stawach krzyżowo - biodrowych jednostronne 3 – 4 stopnia
3) ograniczenie ruchomości klatki piersiowej w porównaniu ze stanem prawidłowym dla wieku i płci	

Do rozpoznania pewnego dochodzi wtedy, gdy spełnione zostało jedno kryterium radiologiczne oraz ≥ 1 kryterium kliniczne. Rozpoznanie prawdopodobnie warunkowane jest spełnieniem trzech kryteriów klinicznych lub wyłącznie kryterium radiologicznego. Użytecznym narzędziem wczesnej diagnostyki jest rezonans magnetyczny, który pozwala na rozpoznanie nieradiograficznej postaci SpA. Nr-SpA może bowiem w ciągu zaledwie kilku lat przybrać formę bardziej zaawansowaną, jaką jest ZZSK (pomimo lub z powodu braku właściwego leczenia). Proces zapalny może także obejmować stawy obwodowe i przyczepy ścięgna.

Do objawów pozastawowych w ZZSK należą:

- 1) nawracające ostre zapalenie tęczówki oka z częstością 25 - 40%;
- 2) zmiany w układzie sercowo-naczyniowym u 3 - 9%. Są to zwiększające się z czasem trwania choroby zaburzenia rytmu i zaburzenia przewodzenia oraz choroby zapalne części wstępującej aorty piersiowej (*aortitis*) z lub bez zajęcia zastawki aortalnej, zazwyczaj z jej niedomykalnością;
- 3) zajęcie płuc pod postacią restrykcyjnych zaburzeń oddychania z powodu ograniczenia ruchomości klatki piersiowej lub zmian śródmiąższowych włóknistych o najczęściej niedużym nasileniu;

- 4) zmiany nerkowe o mieszanej etiologii: odkładania się białka amyloidu, nefropatii IgA lub nefropatii wywołanej stosowaniem NLPZ;
- 5) osteoporoza;
- 6) powikłania neurologiczne związane głównie ze zmianami w odcinku szyjnym kręgosłupa;
- 7) nieprawidłowości w obrębie przewodu pokarmowego: powikłania po NLPZ (choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy) oraz nieswoiste zapalenia jelit.

Aktywność choroby ocenia się przy użyciu wskaźnika BASDAI, który opiera się na 10 punktowej ankiecie uwzględniającej występowanie objawów bólu, dyskomfortu i sztywności oraz zmęczenia, a także obecności obrzęku stawów. Rozróżnia się zatem pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jeżeli punktacja wynosi ≥ 4 , oraz niską aktywnością przy wartości < 3 pkt.

Leczenie ZZSK opiera się na wytycznych wydanych przez ASAS (*Assesment of SpondyloArthritis International Society*) oraz EULAR (*European League Against Rheumatism*) z 2022 roku. NLPZ pozostają lekami pierwszego rzutu w SpA osiowej z zaleceniem stosowania ciągłego, jeżeli jest to niezbędne dla kontroli dolegliwości, lub przerywanego, w innych sytuacjach. Stosuje się je w najwyższej tolerowanej dawce i uważa się, że mogą one u części pacjentów zapewnić kontrolę aktywności choroby a nawet ustąpienie objawów. Przy obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub gastrologicznego wybór preparatu musi odbywać się z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i działań niepożądanych. Dla pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym preferuje się naproksen i ibuprofen (Nissen i in., 2016). Natomiast u chorych obarczonych ryzykiem powikłań gastrologicznych możliwe jest zastosowanie preparatów o mniejszej szkodliwości w zakresie układu pokarmowego np. koksybów lub niestosowanie NLPZ. Glikokortykosteroidy powinny być zalecane tylko miejscowo, natomiast ogólne stosowanie tych leków ma niewielką skuteczność, a ze względu na działania niepożądane zaleca się terapię jak najkrótszą oraz w możliwie najmniejszej dawce. Korzyści ze stosowania ksLMPCh (głównie sulfasalazyny) wykazano u chorych z SpA obwodową lub mieszaną. U chorych z axSpA z dużą aktywnością choroby (BASDAI ≥ 4), pomimo standardowego leczenia wstępnego ≥ 2 różnymi NLPZ w monoterapii w maksymalnej dawce przez łącznie 4 tygodnie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh, tj.: inhibitorów czynnika martwicy nowotworów – TNF-alfa albo inhibitorów interleukiny-17 lub kinaz janusowych (JAK). Stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz > 50 lat i z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz z wywiadem w kierunku choroby nowotworowej musi uwzględniać

potencjalne ryzyko i korzyści. Ze względu na cenę, w praktyce w Polsce jako leki pierwszego wyboru z tej grupy najczęściej stosuje się inhibitory TNF-alfa, a najsilniejszym predyktorem dobrej odpowiedzi na lek jest wyjściowo wysokie stężenie CRP. W przypadku nieskuteczności inhibitora TNF lek ten należy zamienić na inny inhibitor TNF-alfa, inhibitor IL-17 lub inhibitor JAK. Przed wyborem leczenia ważne jest uwzględnienie mechanizmu działania leku i obecności objawów pozastawowych. Inhibitory TNF-alfa będące przeciwciałami monoklonalnymi są skuteczniejsze niż etanercept i inhibitory IL-17 w zapobieganiu nawrotom zapalenia błony naczyniowej gałki ocznej, a także nieswoistej choroby jelit. Inhibitory IL-17 są przeciwwskazane w aktywnej nieswoistej chorobie zapalnej jelit.

1.2.2 Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną indukowaną przez czynniki autoimmunologiczne. W rozwoju jej znaczenie mają także czynniki środowiskowe i genetyczne. ŁZS jest chorobą ogólnoustrojową, gdyż proces zapalny dotyczy różnych narządów i układów.

Do najczęstszych należą:

- 1 - zmiany skórne
- 2 - zapalenie błony maziowej stawów (*synovitis*)
- 3 - zapalenie przyczepów ścięgnowych (*enthesitis*)
- 4 - zapalenie stawów kręgosłupa (*spondylitis*)
- 5 - zapalenie palców (*dactylitis*)
- 6 - zajęcie paznokci

Może występować także, choć rzadziej:

- zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*)
- nieswoiste zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna)

Do najczęstszych schorzeń współistniejących z ŁZS należy zespół metaboliczny, a także depresja i choroby układu sercowo-naczyniowego. Łuszczycowe zapalenie stawów rozwija się u 6 - 41% pacjentów z łuszczycą (średnio ok. 30%).

W etiopatogenezie łuszczycy i ŁZS podkreśla się znaczenie utraty immunotolerancji, której przyczyną jest zaburzenie apoptozy limfocytów B lub T, co prowadzi do powstania

m.in. autoreaktywnych limfocytów Th1 i Th17. W ŁZS decydującą rolę odgrywa aktywacja osi IL-12/Th1/IFN-gamma i Th17/IL-23. Prawdopodobnie IL-12 działa na naiwne limfocyty T i zapoczątkowuje odpowiedź Th1, a IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną mediowaną przez Th1, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 oraz wpływa na utrzymanie odpowiedniej puli komórek pamięci (Murdaca i in., 2011). U osób z predyspozycją genetyczną rozwojowi ŁZS sprzyjają: infekcje, urazy, stres, otyłość oraz palenie tytoniu.

Do czynników złego rokowania w ŁZS należą:

- wczesnie powstające zmiany destrukcyjne w obrębie stawów oraz opóźnione rozpoznanie
- długotrwały przebieg choroby z obrazem destrukcji stawowych
- wysokie wskaźniki aktywności choroby
- aktywne ŁZS z zajęciem palców i przyczepów ścięgniastych w wielu obszarach
- gwałtownie postępujące ŁZS
- palenie papierosów

W rozpoznaniu ŁZS pomagają kryteria klasyfikacyjne o akronimie CASPAR (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (tabela 5).

Tabela 5. Kryteria CASPAR rozpoznania łuszczykowego zapalenia stawów (na podstawie: *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 2665–2673)

	Łuszczykowe zapalenie stawów można rozpoznać u pacjenta z chorobą zapalną stawów (zapaleniem stawów obwodowych, zapaleniem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo - biodrowych lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych) i ≥ 3 pkt z poniższych:
1.	Objawy łuszczycy (zmiany łuszczykowe skóry stwierdzone przez reumatologa lub dermatologa), łuszczyca w wywiadzie osobniczym lub rodzinnym (u krewnego I lub II stopnia) – 1 pkt.; aktualnie obecne zmiany łuszczykowe – 2 pkt.
2.	Typowe zmiany łuszczykowe paznokci (oddzielanie się paznokcia, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie) stwierdzone w badaniu przedmiotowym – 1 pkt.
3.	Ujemny wynik oznaczenia czynnika reumatoidalnego jakimkolwiek testem (z wyjątkiem testu lateksowego), najlepiej ELISA lub metodą nefelometryczną – 1 pkt.
4.	Zapalenie palców (dactylitis) definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty), obecnie lub w wywiadzie odnotowanym przez reumatologa – 1 pkt.
5.	Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki stopy – 1 pkt.

Leczenie ŁZS polega na stosowaniu metod nefarmakologicznych (tj. zaprzestanie palenia tytoniu, redukcja masy ciała, prawidłowa aktywność fizyczna oraz terapia zajęciowa i fizykoterapia) oraz farmakologicznych. Wśród leków stosowanych w ŁZS wyróżniamy: NLPZ oraz glikokortykosteroidy (podawane miejscowo i systemowo), które działają głównie objawowo, a także leki modyfikujące przebieg choroby: klasyczne syntetyczne LMPCh (ksLMPCh), takie jak meotreksat, sulfasazyna, leflunomid i cyklosporyna oraz biologiczne LMPCh (bLMPCh), takie jak inhibitory TNF-alfa, inhibitory IL-17, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-23 oraz inhibitory kinaz janusowych.

1.3 Epidemiologia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w spondyloartropatiach: standardowe i niestandardowe czynniki ryzyka oraz paradoks lipidowy

1.3.1 Standardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w ŁZS i ZZSK

Do standardowych czynników ryzyka należą: czynniki niemodyfikowalne, takie jak: wiek, płeć, czynniki genetyczne oraz czynniki modyfikowalne, takie jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie papierosów, otyłość. Na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z ZZSK nakładają się nieprawidłowości w układzie krążenia, będące narządowymi powikłaniami tej choroby: zaburzenia rytmu serca i przewodzenia, zajęcie aorty i zastawki aortalnej.

U pacjentów z ZZSK częściej niż w populacji ogólnej występuje uzależnienie od nikotyny, co może mieć związek ze stresem spowodowanym odczuwanym bólem zapalnym. Palenie papierosów jest też czynnikiem gorszej odpowiedzi na stosowane leczenie inhibitorami TNF-alfa i wiąże się z cięższym przebiegiem choroby podstawowej.

Również odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym jest w tej spondyloartropatii około 1,3-krotnie wyższy. Jako przyczynę tego zjawiska podaje się możliwość wywołania nadciśnienia tętniczego przez niesteroidowe leki przeciwzapalne w mechanizmie blokowania produkcji prostaglandyn, co prowadzi do spadku filtracji kłębuszkowej i zatrzymania wody i sodu w organizmie.

Wśród pacjentów z ŁZS stwierdza się wyższy odsetek osób palących papierosy, co może wynikać u tych chorych z większego poziomu stresu i występowania zaburzeń psychicznych (m.in. depresji). Palenie koreluje również z ciężkością przebiegu ŁZS i jest czynnikiem ryzyka wystąpienia łuszczycy. U chorych z ŁZS częściej stwierdza się otyłość i zespół metaboliczny.

W 2022 roku w Polsce, w czasopiśmie *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*, została opublikowana nowa definicja zespołu metabolicznego, zgodna ze stanowiskiem dziewięciu towarzystw oraz sekcji: PTNT, PTLO, PTL, PTH, PTMR, PTMSŻ, sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK, „Klubu 30” PTK oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP. Nadrzędnym kryterium rozpoznania uznano otyłość. Otyłość zdefiniowano jako niezależną od płci wartość BMI ≥ 30 kg/m² lub obwód talii: ≥ 102 cm u mężczyzn oraz ≥ 88 cm u kobiet. Wyszczególniono również trzy grupy dodatkowych kryteriów zespołu metabolicznego. Są to:

- wysokie prawidłowe ciśnienie lub nadciśnienie tętnicze,
- aterogenna dyslipidemia,
- zaburzenia gospodarki węglowodanowej w tym stany przedcukrzycowe lub cukrzyca.

Do rozpoznania zespołu metabolicznego przy obecnej otyłości wystarcza wystąpienie 2 z 3 kryteriów dodatkowych.

Dodatkowe kryteria przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego po rozpoznaniu otyłości

<p>1. stany przedcukrzycowe lub cukrzyca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl lub ≥ 140 mg/dl po 120 min w doustnym teście obciążenia glukozą, lub: • hemoglobina glikowana $\geq 5,7\%$, <p>lub:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie leczenia hipoglikemizującego 	<p>2. podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie cholesterolu nie-HDL ≥ 130 mg/dl, lub • stosowanie leczenia hipolipemizującego 	<p>3. wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie tętnicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie tętnicze ≥ 130 i/lub 85 mm Hg (pomiar gabinetowy), lub • ciśnienie tętnicze ≥ 130 i/lub 80 mm Hg (pomiar domowy), lub • stosowanie leczenia hipotensyjnego
---	---	---

Współwystępowanie u chorych z ŁZS zespołu metabolicznego wpływa nie tylko na częstsze występowanie czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, nietolerancja glukozy i cukrzyca) oraz powikłań sercowo-naczyniowych (zawał, udar, zgon), ale jest również wskaźnikiem niekorzystnego przebiegu ŁZS oraz słabszej odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF-alfa.

U chorych z SpA występuje zmniejszona aktywność fizyczna, która wynika z ograniczeń spowodowanych dolegliwościami bólowymi ze strony stawów i/lub kręgosłupa oraz z zaburzeń nastroju.

Rozbieżne dane dotyczą wpływu obecności antygeny HLA-B27 na ryzyko sercowo-naczyniowe. Niektórzy badacze uważają, że obecność tego antygeny wiąże się z częstszym występowaniem zaburzeń przewodzenia (Ozkan, 2016) oraz zmian w aorcie wstępującej (Baniaamam i in., 2022), ale dostępne są również doniesienia wskazujące na brak takiej zależności (Bhattad i in., 2022).

1.3.2 Niestandardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w ŁZS i ZZSK

Stan zapalny

W spondyloartropatiach zapalnych dochodzi do miejscowej hipoksji, angiogenezy oraz nacieku z komórek zapalnych, które produkują cytokiny prozapalne i metaloproteinazy. Głównymi markerami stanu zapalnego w ZZSK jest TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-2 oraz INF-gamma. Poprzez stymulację komórek efektorowych, takich jak: fibroblasty, osteoklasty oraz neutrofile dochodzi do niszczenia chrząstki i rozwoju tkanki ziarninowej. Równocześnie aktywowane są limfocyty B do produkcji immunoglobulin, natomiast IL-6 pobudza hepatocyty do produkcji białek ostrej fazy. Powstały stan zapalny obejmuje także śródbłonek naczyń, w wyniku czego dochodzi do jego dysfunkcji, co sprzyja interakcjom z gromadzącymi się w błonie środkowej tętnic złogami lipidów i napływającymi komórkami odpowiedzi immunologicznej.

Łuszczyca potocznie nazywana jest też chorobą dwóch blaszek (ang. *two plaque disease*), gdyż zmiany skórne i zmiany naczyniowe mają podobne podłoże patogenetyczne. W blaszkach miażdżycowych obecnych w naczyniach w ŁZS zidentyfikowano wśród komórek nacieku zapalnego limfocyty Th17, które wydzielają IL-17 oraz IFN-gamma (Wang i in., 2022). Podobne nacieki znajdują się w skórze i w stawach u chorych na ŁZS. Zaburzenia immunologiczne przebiegają z aktywacją komórek Th-1, które produkują IFN-gamma, IL-2, IL-12, IL-18, TNF-alfa oraz GM-CSF 9. Interleukiny 6 i 17 oraz TNF-alfa wytwarzane przez keratynocyty i limfocyty w ŁZS przyczyniają się do powstawania insulinooporności. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej trzewnej prowadzi do nadmiernej produkcji adipokin i cytokin, które nasilają i podtrzymują błędne koło chorobowe zmian metabolicznych i narastania insulinooporności. Adiponektyna jako jedyna adipokina wykazuje korzystny, tj. hamujący, wpływ na układ RAA. Poprzez to działanie adiponektyna prowadzi do zmniejszenia sztywności naczyń, stymuluje

metabolizm tkanki tłuszczowej oraz zwiększa insulinowrażliwość tkanki mięśniowej oraz komórek wątroby (Dyck i in., 2006). Zmniejszone stężenie adiponektyny prowadzi do napływu do wątroby niezestryfikowanych wolnych kwasów tłuszczowych, które powodują jej stłuszczenie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne znane są ze swoich niekorzystnych działań sercowo-naczyniowych i gastrologicznych. Wpływ NLPZ na układ krążenia polega na hamowaniu wydzielania prostaglandyn w nerkach, co może być przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz nasilenia objawów niewydolności krążenia. W związku z dużą dostępnością NLPZ bez recepty oraz koniecznością stosowania tych leków w grupie pacjentów z rozpoznanymi schorzeniami sercowo-naczyniowymi zaistniała potrzeba znalezienia preparatu o bardziej bezpiecznym profilu sercowo-naczyniowym. Na podstawie metaanalizy (McGettigan & Henry, 2011) udało się wyodrębnić leki, które mogłyby znaleźć zastosowanie u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – są to naproksen i ibuprofen. Należy jednak pamiętać, że nie ma NLPZ pozbawionego w pełni niekorzystnych działań sercowo-naczyniowych.

NLPZ są nadal pierwszą linią terapii zalecaną w najnowszych rekomendacjach EULAR (Ramiro i in., 2023) dotyczących zasad farmakoterapii w SpA, z zastrzeżeniem możliwych powikłań sercowo-naczyniowych. Jednocześnie wpływ na hamowanie procesu zapalnego może mieć korzystny efekt w zakresie zmniejszenia częstości zdarzeń S-N, co pozwala mówić o ich kardioprotekcyjnym potencjale, szczególnie w młodszych grupach pacjentów (Lam i in., 2021), (So & Tam, 2022).

Retrospektywna metaanaliza przeprowadzona w Izraelu w 2021 roku poddała ocenie 5930 pacjentów z ZZSK leczonych NLPZ. Badanie wykazało zwiększoną śmiertelność pacjentów z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną (Ben-Shabat i in., 2022). Zwiększona śmiertelność nie dotyczyła jednak grupy chorych leczonej inhibitorami TNF-alfa.

Kortykosteroidy zgodnie z zaleceniami EULAR w chorobach autozapalnych powinny być stosowane jak najkrócej i w możliwie najmniejszych dawkach (< 5 mg prednizolonu). Należy jednak zdawać sobie sprawę z niekorzystnych efektów stosowania tych leków, co do których istnieją dowody naukowe. W pracy autorów amerykańskich w grupie chorych z RZS narażenie na glikokortykosteroidy wiązało się z zależnym od dawki wzrostem liczby zgonów ze wszystkich przyczyn, przy współczynniku (HR) wynoszącym 1,07 na mg prednizonu na dzień (95% CI 1,05–1,08). W porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali kortykosteroidów, minimalny próg dobowej dawki prednizonu związany ze zwiększeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny

wynosił 8 – 15 mg, przy skorygowanym HR wynoszącym 1,78 (95% CI 1,22–2,60). W przypadku dawki kumulacyjnej glikokortykosteroidów minimalna dawka związana ze śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny wyniosła 40 g (HR 1,74 [95% CI 1,25–2,44]). Autorzy sformułowali wniosek, że stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z zależnym od dawki wzrostem śmiertelności, przy dziennej dawce progowej wynoszącej 8 mg (Del Rincón i in., 2014).

Badacze z Wielkiej Brytanii (Pujades-Rodriguez i in., 2020) zaobserwowali zwiększone ryzyko chorób układu krążenia związane z przyjmowaniem niskich dawek glikokortykosteroidów (<5 mg) w 6-ciu chorobach o podłożu immunologicznym. Wyniki te podkreślają znaczenie bieżącego i regularnego monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowania leczenia w ramach profilaktyki pierwotnej CHSN przy wszystkich dawkach glikokortykosteroidów.

Oprócz leków o potencjale kardi toksycznym w farmakoterapii SpA odnaleźć można także aksepty kardioprotekcyjne. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań inhibitory TNF-alfa uznaje się za leki poprawiające funkcję śródbłonna w RZS (Ursini i in., 2017). Dane literaturowe dotyczące wpływu inhibitorów TNF-alfa na powikłania sercowo-naczyniowe w SpA świadczą o ich działaniu kardioprotekcyjnym (Toussirot, 2021). W analizie retrospektywnej badań pacjentów z łuszczycą, którzy przyjmowali inhibitory TNF-alfa, wykazano 55% istotny statystycznie spadek zapadalności na zawał w porównaniu do chorych leczonych tylko miejscowo oraz nieistotny statystycznie 21% spadek zapadalności na zawał w grupie leczonych ogólnie i fototerapią (Wu & Poon, 2013).

Istnieją także doniesienia wskazujące na brak tak pewnych dowodów na to, że leczenie inhibitorami TNF-alfa chorych z SpA ogranicza śmiertelność sercowo-naczyniową.

W badaniu koreańskim oceniającym 450 pacjentów z osiową SpA, w tym 233 (51,8%) leczonych inhibitorem TNF-alfa oraz 217 (48,2%) nieleczonych, w ciągu 2868 osobolat obserwacji stosowanie tych leków wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (HR 0,30, 95% CI 0,10-0,85, (p = 0,024). Jednakże, gdy dodatkowo skorygowano dane uśrednionym w czasie wynikiem OB i stężeniem białka C-reaktywnego, powiązanie to uległo osłabieniu i utraciło istotność statystyczną (HR 0,37, 95% CI 0,12-1,12, p = 0,077) (Kwon & Park, 2022).

W przeglądzie prac dotyczących wpływu metotreksatu na ryzyko sercowo-naczyniowe sformułowano wniosek, że metotreksat obniża ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów,

ale mechanizmy za to odpowiedzialne są tylko częściowo poznane. Dane dotyczące jego wpływu na funkcję śródbłonna i miażdżycę są kontrowersyjne. Z drugiej strony, w populacji ogólnej i u pacjentów zakażonych wirusem HIV metotreksat nie wpływa na wyniki leczenia ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zatem metotreksat jedynie obniża ryzyko chorób sercowo-naczyniowych poprzez zmniejszenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego, ale nie powinien być stosowany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.(Verhoeven i in., 2021).

1.3.3 Paradoks lipidowy

U chorych z chorobami reumatycznymi, ale również z innymi przewlekłymi chorobami o podłożu zapalnym, w infekcjach oraz chorobach nowotworowych, w których występuje podwyższone stężenie CRP, dochodzi do obniżenia wartości cholesterolu całkowitego, co zafałszowuje rzeczywisty stopień zaburzeń lipidowych i może prowadzić do błędnych wniosków dotyczących szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego. Zjawisko to nazywa się paradoksem lipidowym, gdyż przy względnie niskim stężeniu cholesterolu występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Do oceny zaburzeń lipidowych bardziej odpowiedni i zalecany w takich sytuacjach jest tzw. wskaźnik aterogenności, czyli stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL. Wysokiemu stężeniu białka CRP towarzyszy zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C oraz bardziej nasilonego obniżenia HDL-C, co powoduje zwiększenie indeksu aterogenności. Znaczenie i wartość rokownicza tego wskaźnika w praktyce klinicznej nie została jednak dotychczas udowodniona. Dlatego wytyczne EULAR dotyczące problemu zaburzeń lipidowych u chorych z SpA zalecają ocenę profilu lipidowego po ustąpieniu stanów zaostrzeń choroby podstawowej, najlepiej w stadiach remisji.

1.4 Wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej EULAR oraz ESC

Na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Bethesdzie w 1996 roku ustalono, że intensywność farmakoterapii powinna być dopasowana do stopnia ryzyka S-N (Califf i in., 1996). Rutynowe użycie oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oparte na wytycznych prowadzi do włączenia właściwego leczenia i pozwala osiągnąć odpowiednio

zdefiniowane cele takiego leczenia. To z kolei skutkuje zmniejszeniem chorobowości oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

1.4.1 Wytyczne EULAR

Dla RZS zalecenia oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oparte są na wytycznych EULAR z 2009 i 2015/2016. Spondyloartropatie zapalne ze względu na ich podobieństwo do RZS (tj. stany przewlekłego zapalenia w organizmie) można również uznać za choroby o zwiększonym ryzyku sercowo-naczyniowym.

W RZS rutynową ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się co 5 lat, jednak w przypadku wystąpienia dodatkowych stanów, takich jak np. ciężki przebieg choroby podstawowej, zmiana leczenia, pojawienie się nowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wskazane jest indywidualne podejście do pacjenta.

Ewaluacja ryzyka S-N polega na aktywnym poszukiwaniu czynników tego ryzyka, a więc na powtarzaniu oznaczania stężeń frakcji lipidowych i wykrywaniu nadciśnienia tętniczego.

Jako element profilaktyki sercowo-naczyniowej należy również zalecać zaprzestanie palenia papierosów, prawidłową aktywność fizyczną oraz dietę DASH.

1.4.2 Wytyczne ESC

Obecne zalecenia ESC zostały opracowane przez Grupę Roboczą do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z przedstawicielami ESC oraz 12 towarzystw medycznych ze szczególnym udziałem EAPC (ang. *European Association of Preventive Cardiology*). Zalecenia te opierają się na skali ryzyka obecnie nazwanej SCORE2 dla pacjentów w wieku 40-69 lat oraz SCORE2-OP dla chorych ≥ 70 lat. Zamiast cholesterolu całkowitego w skali tej używamy stężenia cholesterolu non-HDL (różnica pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego i HDL). Skala SCORE2, oprócz przewidywania ryzyka wystąpienia zgonu o etiologii sercowo-naczyniowej, odnosi się również do ryzyka zdarzeń, takich jak zawał, udar, niedokrwienie obwodowe w perspektywie 10-letniej.

Wytyczne sugerują w wybranych sytuacjach zastosowanie tzw. modyfikatorów ryzyka. Jest to ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych tj. CAC (ang. *Coronary artery calcium; coronary calcium scan*) wykonana metodą tomografii komputerowej oraz wykrycie blaszki miażdżycowej w ultrasonografii tętnic szyjnych (klasa zaleceń II b). Pomiar cIMT, zastosowanie kalkulatorów genetycznych skali ryzyka, pomiar markerów biochemicznych z krwi lub moczu nie jest rekomendowany (klasa zaleceń III).

2 Hipotezy badawcze i cele pracy

Celem rozprawy doktorskiej jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzona z zastosowaniem skali Pol-SCORE i SCORE2 na podstawie występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z rozpoznaniem SpA (ŁZS i ZZSK), a także weryfikacja oszacowanych poziomów tego ryzyka w oparciu o wykazanie w badaniu usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej, która jest uznanym modyfikatorem RSN z zaleceniem reklasyfikacji do poziomu bardzo wysokiego.

W badaniu podjęto się próby weryfikacji hipotezy o tym, że skale ryzyka SCORE nie doszacowują rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z SpA.

Za wyznacznik powikłań sercowo-naczyniowych przyjęto natomiast obecność blaszki miażdżycowej uwidocznionej w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych

W założeniach pracy badawczej przyjęto, że standardowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego mogą występować częściej u chorych na SpA oraz że dodatkowy wpływ tzw. niestandardowych czynników ryzyka (przewlekłe zapalenie, wyższa aktywność choroby w skali BASDAI, stosowanie leków o niekorzystnym profilu metabolicznym – NLPZ, GKS) powoduje przyspieszenie procesów miażdżycowych i zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

W toku badania wykonano analizy porównawcze korelacji poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego w modelu Pol-SCORE i SCORE2 z występowaniem blaszek miażdżycowych oraz miażdżycy subklinicznej. W analizach zastosowano krzywe ROC.

W Polsce do 2021 roku ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego przeprowadzano według tabeli Pol-SCORE. Od 2021 roku obowiązują nowe wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej rekomendujące stosowanie skali SCORE2 dla Polski, jako kraju o wysokim RSN. Ze względu na rekrutację pacjentów w latach 2019 - 2021 ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w zaprezentowanej pracy została przeprowadzona zgodnie z modelem Pol-SCORE, jak i modelem SCORE2.

Za cele szczegółowe badania przyjęto:

- ocenę częstości występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z SpA (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, palenie papierosów, otyłość);
- ocenę powikłań narządowych w obrębie serca u chorych z SpA: tj.: zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w 24-godzinnym monitorowaniu ekg metodą Holtera oraz pomiar wielkości jam serca, frakcji wyrzutowej i funkcji rozkurczowej lewej komory, funkcji zastawek, średnicy aorty piersiowej wstępującej oraz ocenę obecności płynu w worku osierdziowym w badaniu echokardiograficznym;
- ocenę zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej od: wieku pacjenta, płci, wartości BMI, parametrów biochemicznych (zaburzeń lipidowych, wskaźnika aterogenności), nadciśnienia tętniczego, aktywności choroby ocenionej wskaźnikiem BASDAI, stężenia białka hsCRP, czasu trwania choroby, stosowanego leczenia farmakologicznego.

Wyniki przedstawionej pracy mogą pomóc w sformułowaniu zaleceń diagnostyczno-leczniczych u chorych na spondyloartropatie zapalne, takich jak: ocena poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wdrożenie odpowiednich metod prewencji powikłań S-N.

3 Materiał i metodyka badania

3.1 Grupa badanych chorych

Grupę badaną stanowili chorzy ze spondyloartropatią zapalną osiową i mieszaną: pacjenci z ZZSK (zaklasyfikowani na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich) oraz chorzy z ŁZS (zaklasyfikowani zgodnie z kryteriami CASPAR). Wszyscy pacjenci pozostawali pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2019 - 2021.

Badaniem objęto 95 pacjentów: chorych na ŁZS (n = 32) i ZZSK (n = 63). Do oceny aktywności choroby w osiowej lub mieszanej postaci SpA zastosowano wskaźnik BASDAI.

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu zaakceptowała założenia i metody projektu badawczego. Zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej chorzy zostali poinformowani o celach przeprowadzonych badań i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Kryteria włączenia do badania: mężczyźni i kobiety chorzy na ZZSK lub ŁZS w wieku powyżej 18 lat bez dotychczas rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, bez cukrzycy i przewlekłej choroby nerek, u których mogły występować czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, palenie papierosów, dodatni wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej.

Kryteria wyłączenia z badania: brak zgody na udział w badaniu, rozpoznana choroba wieńcowa (przebyty zawał mięśnia sercowego, przebyta rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, zabieg CABG), niewydolność krążenia, rozpoznana miażdżyca tętnic szyjnych, stan po udarze mózgowym, TIA, miażdżyca tętnic kończyn dolnych, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, niewyrównana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, migotanie przedsionków, choroby nowotworowe, inne choroby układowe, ciąża, ostre i przewlekłe infekcje, wczesny okres po urazach i zabiegach operacyjnych.

3.2 Grupa kontrolna

Po ocenie występowania tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie badanej dobrano grupę kontrolną, która odpowiadała grupie badanej pod względem wieku, płci, BMI, występowania nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz palenia papierosów. Cukrzyca i przewlekła niewydolność nerek były kryterium wyłączenia z badania. U pacjentów w tej grupie nie występowały autozapalne choroby reumatyczne ani rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego.

3.3 Wykonane badania

3.3.1 Dane ankietowe

Od wszystkich pacjentów objętych badaniem zebrano pisemną ankietę dotyczącą wywiadu chorobowego, płci, wzrostu, masy ciała oraz występowania tradycyjnych czynników ryzyka miażdżycy, tj. nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, palenia papierosów (obecnie lub w przeszłości), pozytywnego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy, przyjmowanych leków. U każdego pacjenta z SpA odnotowywano czas trwania choroby podstawowej od początku wystąpienia objawów oraz od momentu postawienia rozpoznania a także rodzaj i dawkę stosowanych leków. Dane uzupełniano na podstawie kart informacyjnych z Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Aktywność choroby określono jako wysoką, jeżeli BASDAI wynosił ≥ 4 pkt oraz niską, jeżeli BASDAI wynosił < 3 pkt.

3.3.2 Badania laboratoryjne

Od każdego pacjenta pobrano na czczo próbkę krwi w celu oznaczenia lipidogramu, hsCRP oraz kwasu moczowego, kreatyniny, GFR. Wskaźnik aterogeny (AI - ang. *atherogenic index*), nazywany również wskaźnikiem Castellego obliczono jako iloraz stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C). Jako wartości prawidłowe przyjmuje się $< 4,5$ dla mężczyzn, a dla kobiet < 4 .

3.3.3 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera

W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera użyto aparatu Pathfinder 700 firmy Reynolds Medical. Na podstawie analizy danych z zapisów Holtera ustalono następujące parametry: minimalną, maksymalną i średnią częstość rytmu serca w ciągu doby, występowanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca, występowanie zaburzeń przewodzenia i automatyzmu. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca kwalifikowano jako znaczące, jeżeli u chorego występowało powyżej 50 przedwczesnych pobudzeń na dobę. Osobno oceniano występowanie napadowych częstoskurczów nadkomorowych (rytm złożony z ≥ 3 pobudzeń o częstości $\geq 100/\text{min}$). Komorowe zaburzenia rytmu kwalifikowano jako znaczące jeżeli stwierdzono ≥ 50 pojedynczych pobudzeń na dobę oraz gdy występowały pary VE lub epizody nieutralonych częstoskurczów komorowych złożone z co najmniej 3-ech pobudzeń o częstości $\geq 100/\text{min}$. Za zaburzenia automatyzmu uznano występowanie bradykardii $< 40/\text{min}$ i zahamowań zatokowych > 2 sek. Zaburzenia przewodzenia stwierdzano przy wydłużonym czasie przewodzenia przedsionkowo-komorowego – odstęp PQ > 200 msek lub przy wystąpieniu bloków przewodzenia II i III stopnia. Zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego stwierdzano przy szerokości zespołu QRS ≥ 120 msek.

3.3.4 Badanie echokardiograficzne z użyciem dopplera tkankowego

Do badania usg serca wykorzystano aparat Aloka ProSound Alpha 6 firmy Hitachi z użyciem sondy sektorowej o częstotliwości 4.0 – 1.7 MHz. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym oceniono: frakcję wyrzutową lewej komory metodą Simpsona, funkcję

rozkurczową lewej komory według wytycznych ASE/ECAVI z 2016 roku, wymiary jam serca, w tym indeksowaną objętość lewego przedsionka (LAVI), morfologię i funkcję zastawki mitralnej, aortalnej, trójdzielnej oraz płucnej, remodeling lewej komory, szerokość aorty piersiowej w odcinku wstępującym, a także obecność płynu w worku osierdziowym.

Ocenę dysfunkcji rozkurczowej oparto na zaleceniach ASE/EACVI z 2016 roku, w których dla pacjentów z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory wskazany jest pomiar czterech parametrów: E' – wczesnorozkurczowa prędkość pierścienia mitralnego oznaczana za pomocą dopplera tkankowego, E_v – maksymalna prędkość wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną, stosunek E/E' oraz indeksowaną objętość lewego przedsionka i maksymalną prędkość fali zwrotnej trójdzielnej. Cztery nieprawidłowe parametry to: 1) E_s' części przysrodkowej pierścienia mitralnego < 7 cm/sek. lub E_l' części bocznej pierścienia mitralnego < 10 cm/sek., 2) stosunek E/E' uśredniony > 14 albo stosunek E/E_s' > 15 lub stosunek E/E_l' > 13 , 3) indeksowana objętość lewego przedsionka - LAVI ≥ 34 ml/m² i 4) maksymalna prędkość fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną $\geq 2,8$ m/sek. Spełnienie co najmniej trzech z wymienionych czterech kryteriów pozwala na rozpoznanie dysfunkcji rozkurczowej, natomiast obecność dwóch nieprawidłowych parametrów opisuje się jako nieokreśloną dysfunkcję rozkurczową. Remodeling lewej komory oceniono na podstawie wartości wskaźnika masy lewej komory (LVMI - ang. *left ventricle mass index*) oraz względnej grubości ścian lewej komory (RWT - ang. *relative wall thickness*).

3.3.5 Badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych

Do badania usg tętnic szyjnych wykorzystano aparat Aloka ProSound Alpha 6 firmy Hitachi z użyciem sondy liniowej o częstotliwości 13.0 - 4.0 MHz. Ocena dotyczyła pomiaru grubości kompleksu błona wewnętrzna-środkowa (IMT- ang. *intima-media thickness*) w obrębie tętnicy szyjnej wspólnej na odcinku 10 mm, wolnym od zmian miażdżycowych, w obrębie tylnej ściany naczynia, co najmniej 10 mm poniżej miejsca jej podziału. Podawano maksymalną zmierzoną wartość cIMT. Za prawidłową uznano $< 0,9$ mm, za wartość nieprawidłową uznano grubość $\geq 0,9$ mm, którą uważa się za punkt odcięcia dla rozpoznania subklinicznej miażdżycy. Obecność blaszki miażdżycowej oceniono w obu tętnicach szyjnych wspólnych, tętnicach szyjnych wewnętrznych, tętnicach szyjnych zewnętrznych oraz w opuszkach. Zgodnie z wytycznymi ASE oraz

Europejskiego konsensusu z Mannheim (2004-2006-2011) blaszkę miażdżycową zdefiniowano jako ogniskowe zgrubienie ściany naczynia mierzące 1,5 mm w odniesieniu do prawidłowej błony wewnętrznej lub ogniskowe zgrubienie, które jest o 50% większe od wartości otaczającego kompleksu błony wewnętrznej i środkowej.

3.3.6 Zasady oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w skali Pol-SCORE oraz SCORE2

W zaprezentowanej pracy do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego użyto dwóch skali oceny:

- 1) Pol-SCORE – skalibrowanej dla populacji polskiej, obowiązującej w Polsce od 2007 do 2021. Wartość ocenionego RSN odnosi się do całkowitego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w okresie 10 lat u pacjentów w wieku ≥ 40 -65 lat.
- 2) SCORE2 oraz SCORE2-OP, które obowiązują w Polsce od 2021. Zmiany, których dokonano w tym dokumencie dotyczą przede wszystkim progu wiekowego. A mianowicie, skali SCORE2 używa się dla kategorii wiekowej 40-69 lat oraz SCORE2-OP dla osób ≥ 70 rok życia. Ryzyko sercowo-naczyniowe według tej skali zdefiniowano jako 10-letnie ryzyko zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych.

Charakterystyka skali została przedstawiona w tabeli 7.

Tabela 7. Skale użyte do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego: charakterystyka i parametry kliniczne

Nazwa skali	wiek	szacowane ryzyko	czynniki ryzyka	uwagi
Skala Pol-SCORE 2007 - 2021	≥ 40 - 65 r.ż	10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn S-N	wiek, płeć, stężenie TC, palenie papierosów, SBP	< 1% - ryzyko niskie, 1-4,99% - ryzyko pośrednie, 5-9,99% - ryzyko wysokie $\geq 10\%$ - ryzyko bardzo wysokie
Skala SCORE2 od 2021	SCORE2 (40-69) SCORE2- OP ≥ 70 lat	10-letnie ryzyko zakończonych i niezakończonych zgonem epizodów sercowo-naczyniowych (zawał, udar)	wiek, płeć, stężenie nie-HDL-C, palenie papierosów, SBP	ryzyko niskie i pośrednie: 40 - 49 lat < 2,5%; 50 - 69 lat < 5%, ≥ 70 lat < 7,5%; ryzyko wysokie: 40 - 49 lat 2,5 - 7,5%, 50 - 69 lat 5 - 10%; ≥ 70 lat 7,5 - 15%, ryzyko bardzo wysokie: 40 - 49 lat $\geq 7,5\%$; 50 - 69 lat $\geq 10\%$, ≥ 70 lat $\geq 15\%$

3.4 Analiza statystyczna

Istotności różnic pomiędzy zmiennymi ilościowymi o rozkładzie normalnym (weryfikowanym za pomocą testu Shapiro-Wilka) zostały sprawdzone testem T-studenta, a same wartości przedstawiono za pomocą średniej arytmetycznej z odchyleniem standardowym. W przypadku zmiennych ilościowych nie charakteryzujących się rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny U Manna-Whitneya, a wartości tych zmiennych przedstawiono w formie mediany oraz kwartyli pierwszego i trzeciego.

Związki pomiędzy zmiennymi ciągłymi oceniano za pomocą współczynników korelacji Pearsona (w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym) lub Spearmana.

Dokładny test Fishera został użyty do oceny istotności różnic w przypadku zmiennych nominalnych, zmienne te przedstawiono w formie częstości absolutnej oraz względnej (procentowej).

Regresja logistyczna została użyta w celu znalezienia niezależnych markerów występowania blaszki miażdżycowej. Wyniki przedstawiono jako ilorazy szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedziały ufności (95% CI, ang. *95% confidence interval*).

Hipotezy zerowe zostały zweryfikowane z poziomem istotności statystycznej $p < 0,05$. Wartości p przedstawiono do 3 miejsca po przecinku, w szczególnych przypadkach do 5 miejsca po przecinku. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem oprogramowania RStudio (RStudio, PBC., Boston, Massachusetts, USA), GraphPad Prism (wersja 8.0.1, GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, USA) oraz pakietu Real Statistics Resource Pack dla Microsoft Excel 2013 wersja 15.0.5023.1000 (Microsoft, Redmond, Waszyngton, USA).

Porównanie AUC skal ryzyka sercowo-naczyniowego zostało obliczone za pomocą MedCalc Software Ltd z zastosowaniem metody Hanley&McNeil.

4 Wyniki

4.1 Charakterystyka grup badanych i grupy kontrolnej

Średni wiek chorych na ZZSK wyniósł 45,0 lat [37,0-51,0], a chorych na ŁZS 45,0 [34,5-54,0].

Kobiety stanowiły odpowiednio 31,3% i 15,9% w obu podgrupach.

Nadwagę (BMI o wartości 25-29,9 kg/m²) stwierdzono u 46,3% chorych z SpA, natomiast otyłość (BMI \geq 30 kg/m²) obecna była u 14,7% pacjentów.

W grupie chorych z ŁZS średnie BMI wyniosło 27,4 kg/m², nadwaga wystąpiła u 34,37% chorych, a otyłość u 25%.

U pacjentów z ZZSK średnie BMI wyniosło 25,5 kg/m², nadwagę rozpoznano u 52,38%, a otyłość występowała u 9,5%.

Średnia wartość BMI w prezentowanej pracy była wyższa u chorych z ŁZS w porównaniu do pacjentów z ZZSK, ale różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Nadwaga częściej była stwierdzana u chorych na ZZSK (52,4% w ZZSK vs. 34,4% w ŁZS), a otyłość u chorych na ŁZS (25% w ŁZS vs. 9,6% w ZZSK). Nie było różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Mediana czasu trwania choroby była podobna w grupie ŁZS (8 lat) i ZZSK (6 lat).

U badanych pacjentów stwierdzano osiową lub mieszaną postać SpA. Nie było różnic znamiennych statystycznie wartości wskaźnika BASDAI zastosowanego do oceny poziomu aktywności choroby: w ŁZS średni BASDAI 4,0 [2,5–6,4] oraz w ZZSK 6,4 [3,1–7,6].

Nadciśnienie tętnicze występowało częściej u pacjentów z ZZSK (39,7%) niż ŁZS (31,3%) (różnica nieznamienna statystycznie). Dyslipidemię stwierdzono u 71% chorych z ŁZS i 58% z ZZSK. Chorzy na ZZSK częściej palili papierosy (33,3%) w porównaniu do ŁZS (18,8%) bez różnicy znamiennej statystycznie. Pacjenci z ZZSK mieli znamienne statystycznie wyższe stężenia CRP w stosunku do chorych z ŁZS ($p=0,00003$) (tabela 9).

Średni wiek grupy kontrolnej wyniósł 44,0 lata [37,0 - 58]. Kobiety stanowiły 37% grupy kontrolnej. Średnie BMI w grupie kontrolnej wynosiło 26,1 kg/m² [23,5-28,3].

U 55,6% występowało nadciśnienie tętnicze, a u 80% dyslipidemia. Otyłość stwierdzono u 14,8%, a nadwagę u 40,7%. Grupa kontrolna była porównywalna z grupą badaną pod względem występowania tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Charakterystyka kliniczna pacjentów z SpA (ŁZS i ZZSK) oraz grupy kontrolnej jest przedstawiona w tabeli 8 i 9.

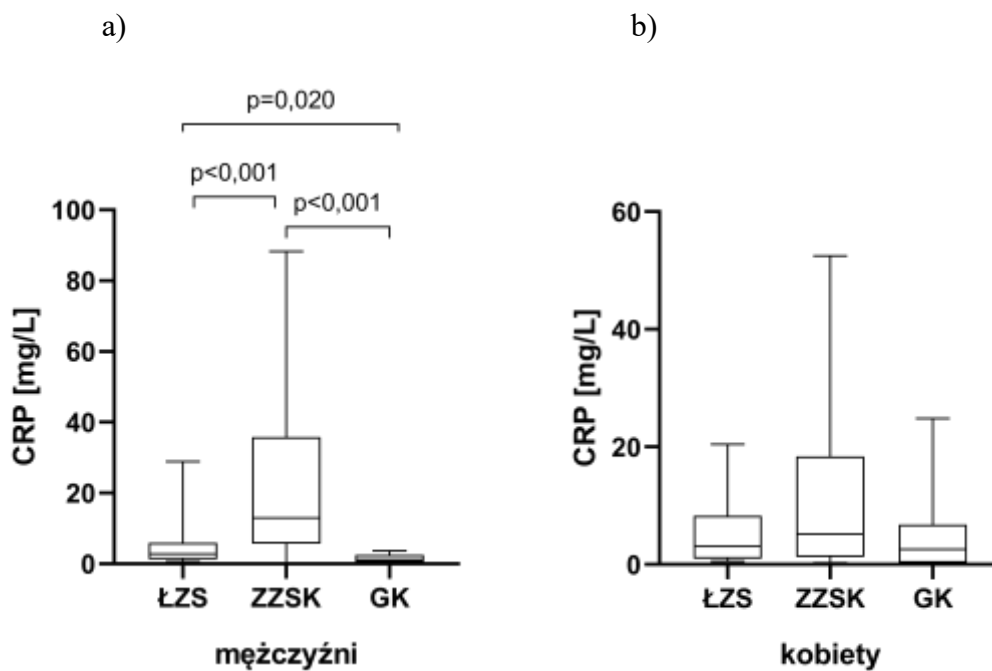
Tabela 8. Charakterystyka grup badanych i grupy kontrolnej pod kątem występowania tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
płeć żeńska, n (%)	10 (31,3)	10 (15,9)	10 (37,0)	ŁZS vs GK: 0,784 ZZSK vs GK: 0,050 ŁZS vs ZZSK: 0,111
wiek, lata	45,0 [34,5–54,0]	45,0 [37,0–51,0]	44,0±[37,0–58,0]	ŁZS vs GK: 0,767 ZZSK vs GK: 0,812 ŁZS vs ZZSK: 0,957
BMI, kg/m ²	27,4 [24,2–29,6]	25,5 [23,6–28,4]	26,1 [23,5–28,3]	ŁZS vs GK: 0,735 ZZSK vs GK: 0,809 ŁZS vs ZZSK: 0,252
nadwaga, n (%)	11 (34,4)	33 (52,4)	11 (40,7)	ŁZS vs GK: 0,788 ZZSK vs GK: 0,362 ŁZS vs ZZSK: 0,128
otyłość, n (%)	8 (25,0)	6 (9,5)	4 (14,8)	ŁZS vs GK: 0,518 ZZSK vs GK: 0,717 ŁZS vs ZZSK: 0,065
nadciśnienie tętnicze, n (%)	10 (31,3)	25 (39,7)	15 (55,6)	ŁZS vs GK: 0,071 ZZSK vs GK: 0,247 ŁZS vs ZZSK: 0,503
dyslipidemia, n (%)	22 (71,0)	36 (58,1)	21 (80,8)	ŁZS vs GK: 0,539 ZZSK vs GK: 0,052 ŁZS vs ZZSK: 0,262
palenie tytoniu, n (%)	6 (18,8)	21 (33,3)	7 (25,9)	ŁZS vs GK: 0,544 ZZSK vs GK: 0,621 ŁZS vs ZZSK: 0,156

Tabela 9. Charakterystyka grup badanych z oceną aktywności choroby i reakcji zapalnej

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	p
czas trwania choroby od rozpoznania, lata	8,0 [3,0–9,5]	6,0 [3,0–13,0]	0,436
hsCRP, mg/L	2,8 [1,3–6,2]	12,6 [5,1–27,2]	0,00003
BASDAI	4,0 [2,5–6,4]	6,4 [3,1–7,6]	0,152

Mężczyźni z ZZSK mieli istotnie wyższe stężenie hsCRP w porównaniu do grupy kontrolnej ($p < 0,001$) oraz w stosunku do mężczyzn z ŁZS ($p < 0,001$) co przedstawiono na rycinie 1. Mężczyźni z ŁZS mieli znamienne wyższe stężenia hsCRP w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,02$) (rycina 1).



Rycina 1 a i b. Stężenie hsCRP z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej

Analiza pod kątem stosowanych leków kardiologicznych wykazała, że w grupie pacjentów z ŁZS oraz ZZSK podobnie często były stosowane ACE-inhibitory, sartany, beta-blokery, diuretyki, alfa-blokery, blokery kanału wapniowego (pochodne dihydropirydynowe) oraz statyny. W grupie kontrolnej znacząco częściej stosowano blokery kanału wapniowego w porównaniu do chorych z ZZSK i ŁZS oraz statyny w porównaniu do chorych z ŁZS (tabela 10).

Tabela 10. Leczenie kardiologiczne stosowane w podgrupach chorych na ZZSK i ŁZS oraz w grupie kontrolnej – leki hipotensyjne i hipolipemizujące

1	2	3	4	5
	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
ACE-inhibitor, n (%)	5 (16,1)	15 (24,2)	8 (29,6)	ŁZS vs GK: 0,344 ZZSK vs GK: 0,606 ŁZS vs ZZSK: 0,433
sartan, n (%)	2 (6,5)	4 (6,5)	1 (3,8)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 1,000 ŁZS vs ZZSK: 1,000
beta-bloker, n (%)	4 (12,9)	7 (11,3)	8 (29,6)	ŁZS vs GK: 0,193 ZZSK vs GK: 0,061 ŁZS vs ZZSK: 1,000
diuretyk, n (%)	2 (6,5)	7 (11,3)	3 (11,1)	ŁZS vs GK: 0,656 ZZSK vs GK: 1,000 ŁZS vs ZZSK: 0,713
Ca-bloker, n (%) (pochodne dihydropirydynowe)	1 (3,3)	5 (8,1)	10 (37,0)	ŁZS vs GK: 0,002 ZZSK vs GK: 0,002 ŁZS vs ZZSK: 0,660
MRA, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	ŁZS vs GK: 0,466 ZZSK vs GK: 0,303 ŁZS vs ZZSK: 1,000
alfa-bloker, n (%)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,7)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 0,303 ŁZS vs ZZSK: 0,333
atorwastatyna, n (%)	1 (3,1)	5 (8,1)	4 (15,4)	ŁZS vs GK: 0,163 ZZSK vs GK: 0,441 ŁZS vs ZZSK: 0,430
rosuwastatyna, n (%)	2 (6,3)	5 (7,9)	5 (19,2)	ŁZS vs GK: 0,225 ZZSK vs GK: 0,149 ŁZS vs ZZSK: 1,000
simwastatyna, n (%)	1 (3,1)	4 (6,3)	1 (3,8)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 1,000 ŁZS vs ZZSK: 0,660
statyny, n (%) razem	4 (12,5)	14 (22,2)	10 (38,5)	ŁZS vs GK: 0,031 ZZSK vs GK: 0,188 ŁZS vs ZZSK: 0,285

MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*)

Spośród leków przeciwreumatycznych u chorych na ZZSK zamiennie częściej stosowano NLPZ, a w grupie chorych z ŁZS istotnie częściej były stosowane ksLMPCh (tabela 11).

Nie było różnic znamiennej statystycznie w leczeniu lekami biologicznymi badanych grup chorych.

W grupie pacjentów z ZZSK 80,6% przyjmowało NLZP, 22,2% przyjmowało glikokortykosteroidy, 41,3% ksLMPCH oraz 51,6% stosowało lek biologiczny.

W grupie chorych z ŁZS 59,4% przyjmowało NLPZ, 21,9% stosowało glikokortykosteroidy, ksLMPCh przyjmowało 81,3%, a lek biologiczny 68,8% pacjentów (tabela 11).

Tabela 11. Leczenie reumatologiczne - przeciwzapalne w tym leki biologiczne stosowane w grupach chorych na ŁZS i ZZSK

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	p
NLPZ, n (%)	19 (59,4)	50 (80,6)	0,047
glikokortykosteroidy, n (%)	7 (21,9)	14 (22,2)	1,000
ksLMPCH, n (%)	26 (81,3)	26 (41,3)	0,0004
bLMPCh, n (%)	22 (68,8)	33 (51,6)	0,129

4.2 Wyniki oznaczenia stężeń frakcji lipidowych

4.2.1 Wyniki stężeń frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej i wskaźnika aterogenności u chorych na spondyloartropatie: ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej z podziałem na płeć

W grupie chorych na spondyloartropatie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C i TGL oraz wskaźnika aterogenności w porównaniu obu grup badanych i grupy kontrolnej (tabela 12).

Tabela 12. Wyniki stężeń cholesterolu i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej oraz wskaźnika aterogenności w grupach chorych na ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
TC, mg/dL	205,5 [185,5–239,0]	206,5 [177,5–237,5]	218,0 [197,3–248,0]	ŁZS vs GK: 0,492 ZZSK vs GK: 0,308 ŁZS vs ZZSK: 0,774
LDL-C, mg/dL	133,0 [112,8–147,0]	128,0 [109,0–162,0]	129,0 [110,0–163,0]	ŁZS vs GK: 0,848 ZZSK vs GK: 0,853 ŁZS vs ZZSK: 0,829
HDL-C, mg/dL	51,0 [44,0–58,3]	50,0 [43,3–60,0]	54,0 [46,3–60,0]	ŁZS vs GK: 0,429 ZZSK vs GK: 0,180 ŁZS vs ZZSK: 0,687
non-HDL-C, mg/dL	158,1 ± 32,6	159,3 ± 49,6	164,8 ± 48,7	ŁZS vs GK: 0,546 ZZSK vs GK: 0,630 ŁZS vs ZZSK: 0,889
TGL, mg/dL	110,0 [87,5–138,5]	105,0 [73,5–153,0]	127,0 [97,8–207,0]	ŁZS vs GK: 0,154 ZZSK vs GK: 0,137 ŁZS vs ZZSK: 0,770
wskaźnik aterogenności (AI)	4,1 ± 0,8	4,2 ± 1,2	4,2 ± 1,1	ŁZS vs GK: 0,799 ZZSK vs GK: 0,810 ŁZS vs ZZSK: 0,535

Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TGL oraz wartościami wskaźnika aterogenności pomiędzy mężczyznami i kobietami w grupie chorych z ŁZS i ZZSK (tabela 13).

Tabela 13. Wyniki stężeń cholesterolu i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej w grupach kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK

	Mężczyźni			Kobiety		
	ŁZS (N=22)	ZZSK (N=52)	p	ŁZS (N=10)	ZZSK (N=11)	p
TC, mg/dL	200,5 [180,3–232,8]	197,5 [175,3–236,5]	0,878	221,5 ± 33,7	225,6 ± 50,9	0,834
LDL-C, mg/dL	130,5 [110,5–146,0]	132,0 [109,0–168,3]	0,586	139,3 ± 22,8	138,7 ± 46,4	0,971
HDL-C, mg/dL	50,5 ± 11,3	49,1 ± 11,6	0,650	58,7 ± 16,1	65,6 ± 15,0	0,334
non-HDL-C, mg/dL	155,9 ± 34,8	159,1 ± 50,1	0,755	162,8 ± 28,1	160,0 ± 49,1	0,877
TGL, mg/dL	112,0 [85,0–137,0]	104,5 [74,8–162,3]	0,830	117,3 ± 46,5	113,1 ± 45,7	0,846
wskaźnik aterogenności	4,2 ± 0,8	4,4 ± 1,2	0,465	3,9 ± 0,9	3,6 ± 1,0	0,399

W zaprezentowanej pracy dyslipidemię stwierdzono u 64,5% chorych w całej grupie z rozpoznaniem SpA. U chorych z ŁZS występowała ona u 71% pacjentów, natomiast w grupie z ZZSK u 58,1%.

Izolowana hipercholesterolemia wystąpiła u 42,6% pacjentów z SpA: u chorych z ŁZS rozpoznanie to postawiono u 53%, natomiast w grupie z ZZSK u 36,5%.

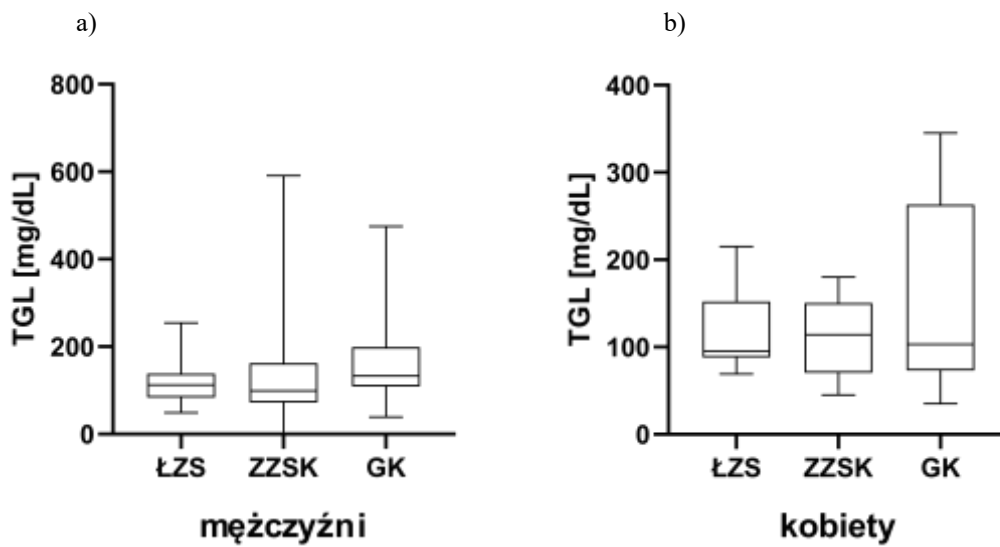
Izolowana hipertriglicydemia stanowiła niewielki odsetek chorych; w całej grupie z SpA - 3,2%, u chorych ŁZS - 3,1%, a u pacjentów z ZZSK - 3,2%.

Leki hipolipemizujące stosowało 12,5 % pacjentów z ŁZS oraz 22,2 % chorych z ZZSK.

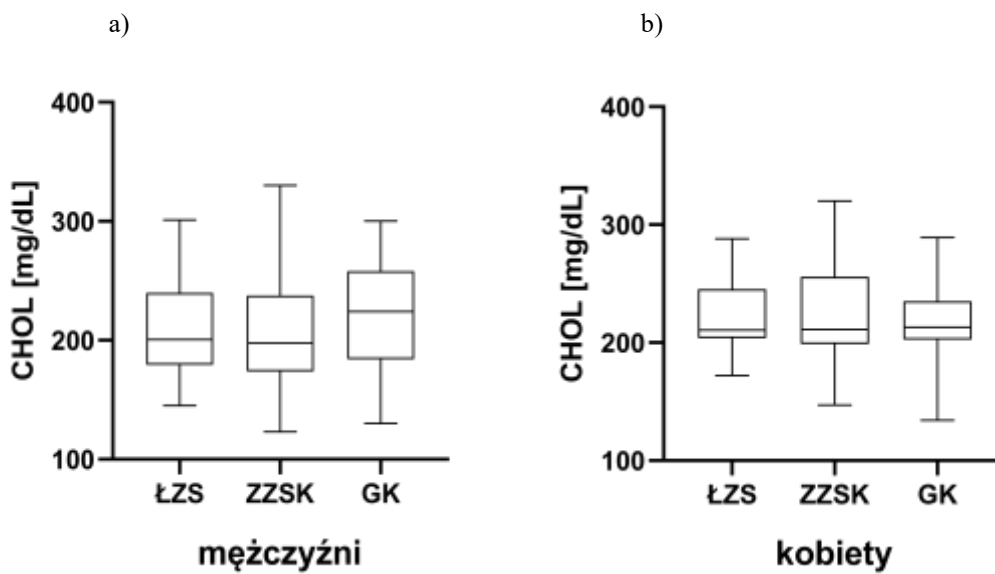
W całej grupie chorych z SpA leki hipolipemizujące stosowało 20 % chorych.

4.2.2 Porównanie stężeń poszczególnych frakcji lipidowych z podziałem na płeć w ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej

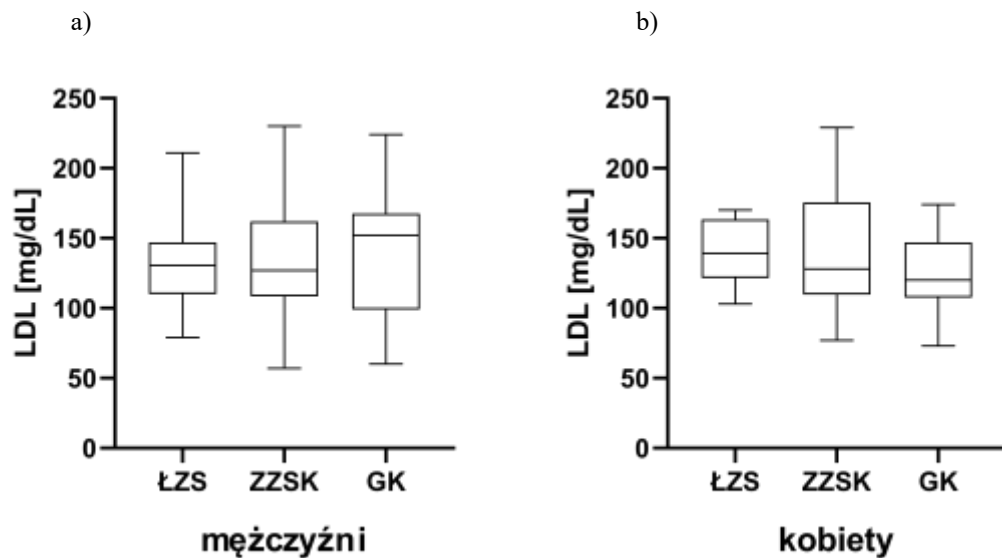
W grupie pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej z podziałem na płeć nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie w zakresie stężeń TGL, cholesterolu całkowitego, LDL-C, HDL-C ani non-HDL-C (ryciny 2-6, a i b).



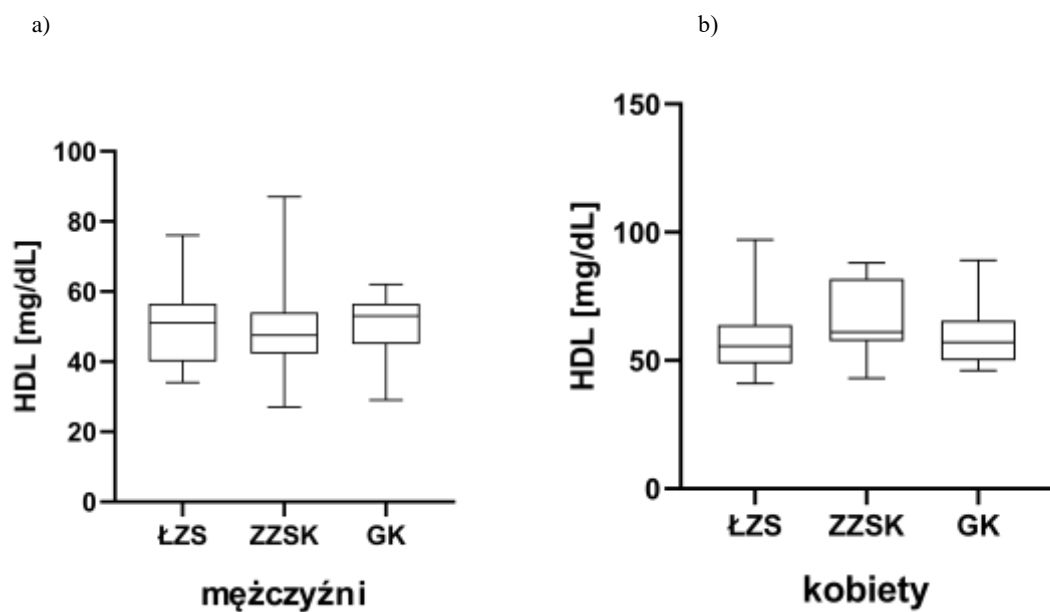
Rycina 2 a i b. Stężenia TGL z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej



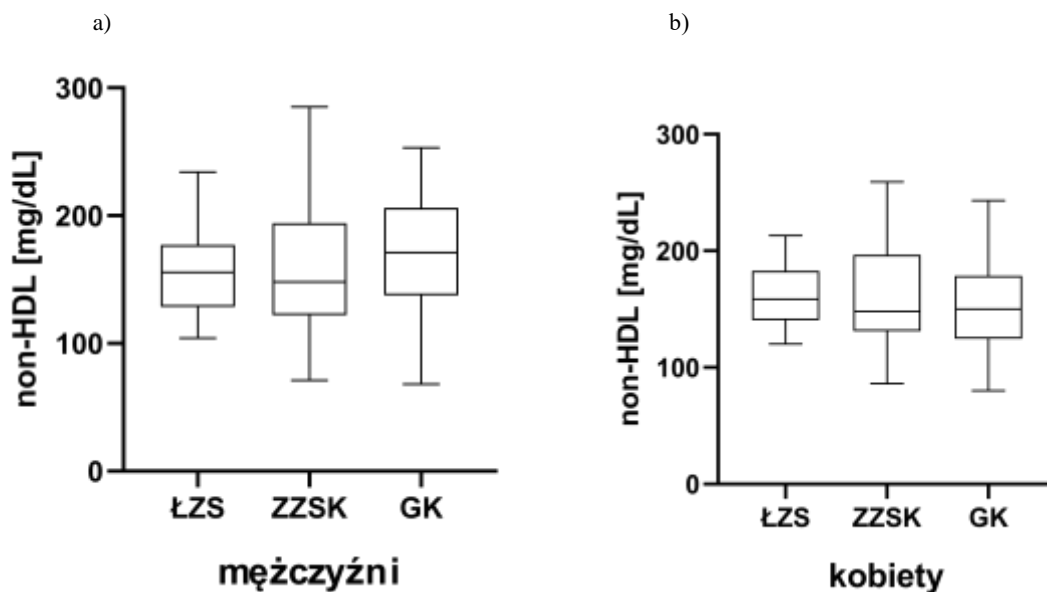
Rycina 3 a i b. Stężenia TC z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej



Rycina 4 a i b. Stężenia LDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej



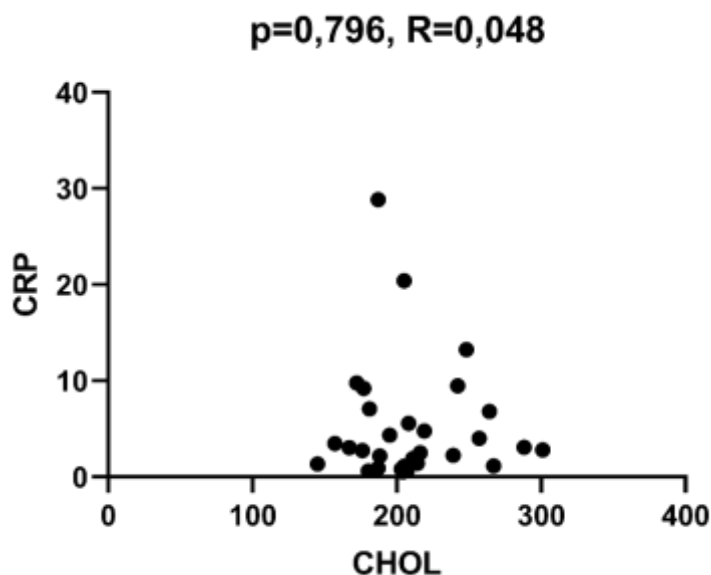
Rycina 5 a i b. Stężenia HDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej



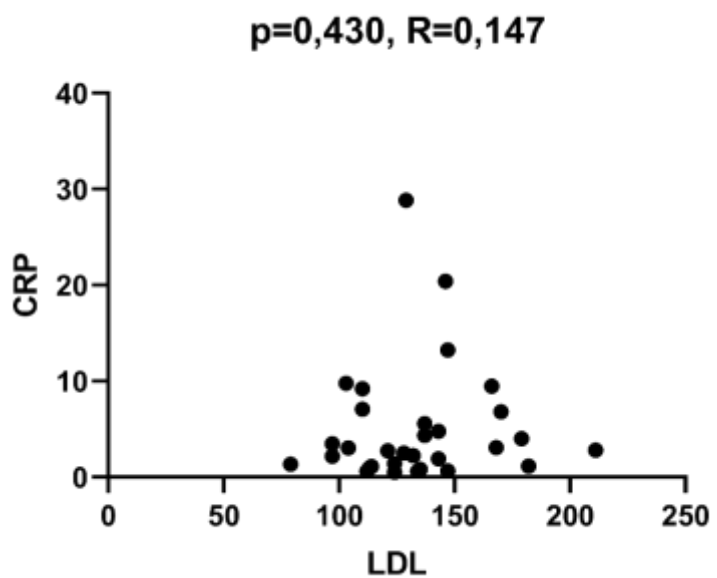
Rycina 6 a i b. Stężenia non-HDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej

4.2.3 Ocena zależności poszczególnych frakcji lipidowych od stężenia białka hsC-reaktywnego - w obrębie ŁZS, ZZSK oraz w grupie kontrolnej

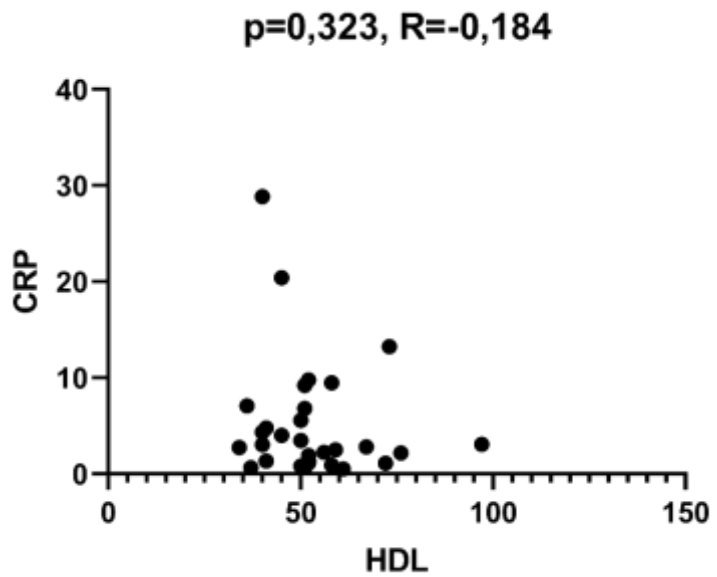
Nie znaleziono zależności stężeń cholesterolu całkowitego oraz jego frakcji i TGL od stężenia hsCRP u pacjentów z ŁZS (ryciny 7-11).



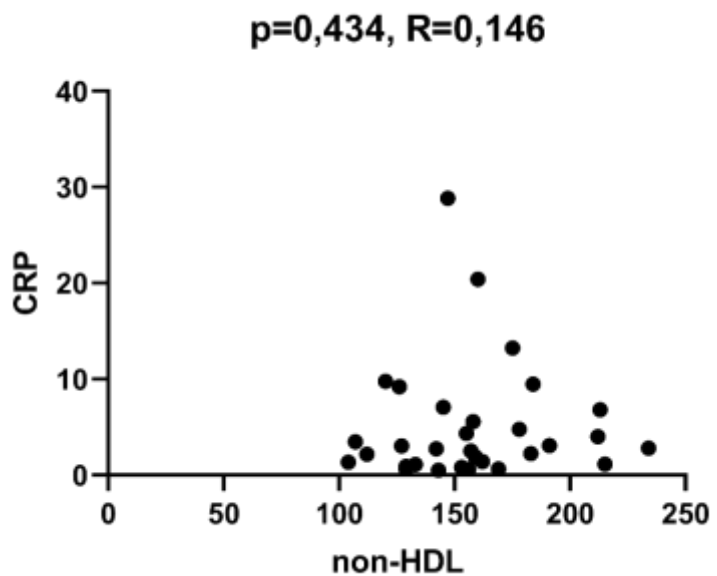
Rycina 7. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS



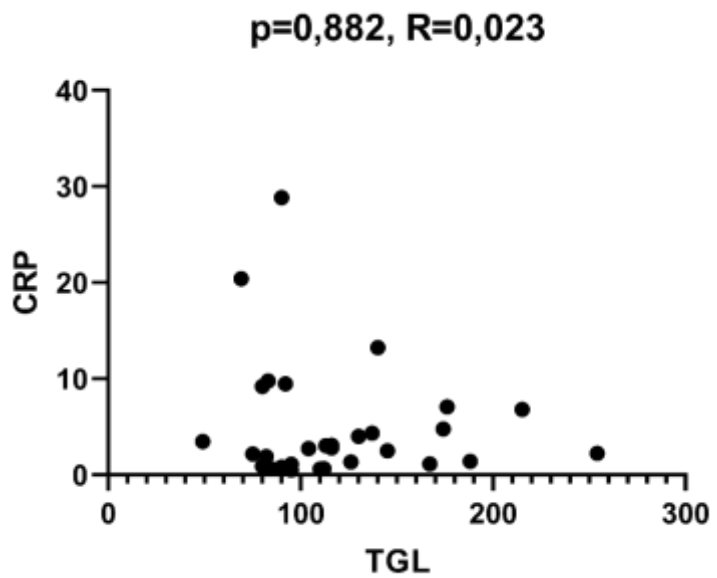
Rycina 8. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS



Rycina 9. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS

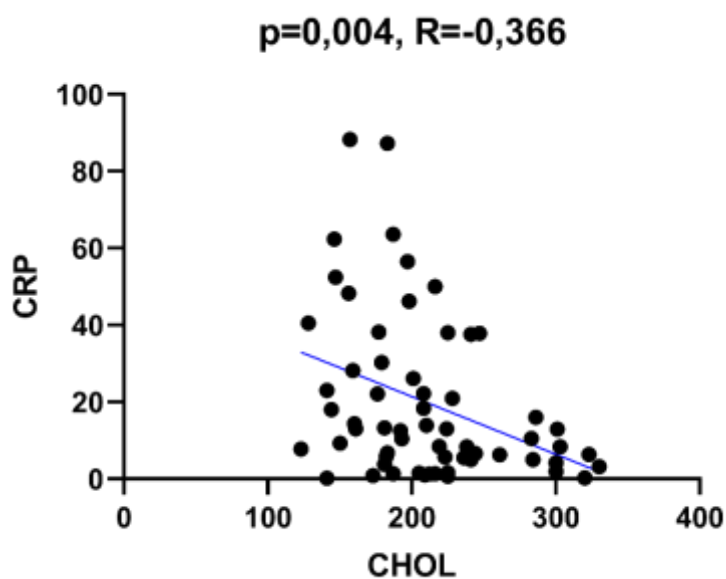


Rycina 10. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS

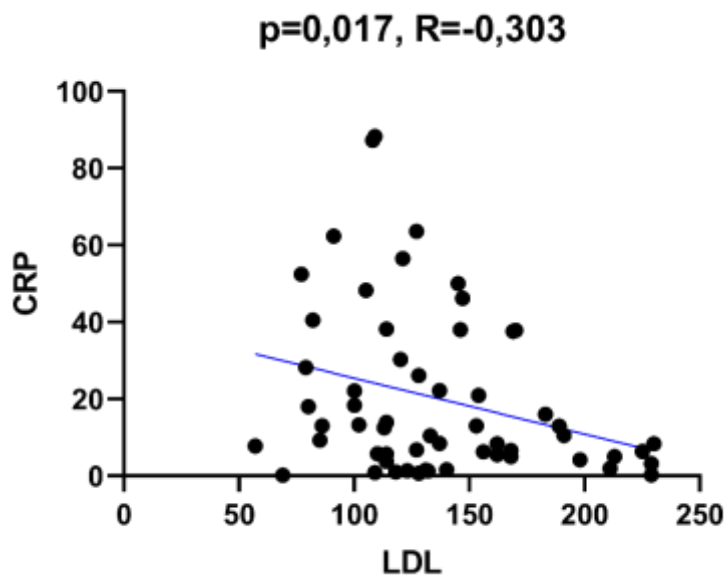


Rycina 11. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS

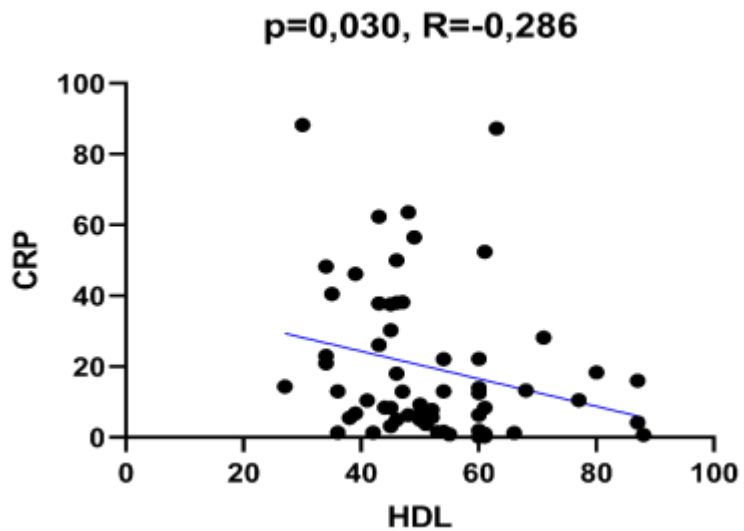
W grupie chorych na ZZSK stwierdzono silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem białka hsC-reaktywnego a stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz non-HDL (ryciny 12-15).



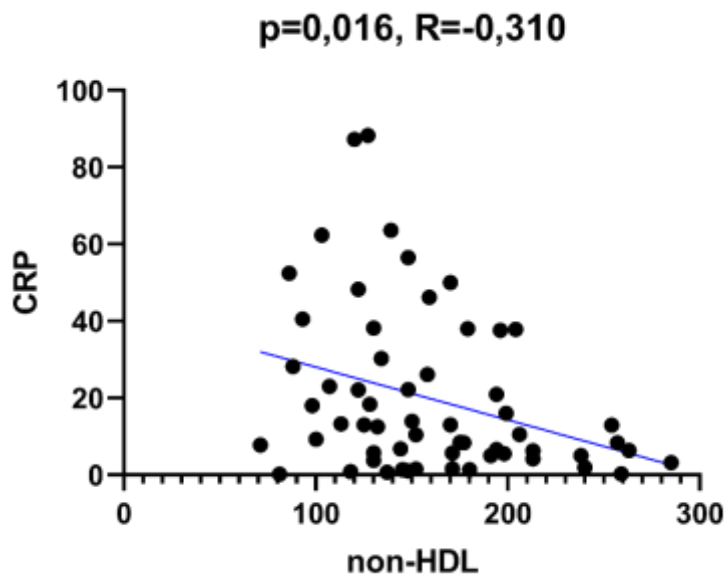
Rycina 12. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK



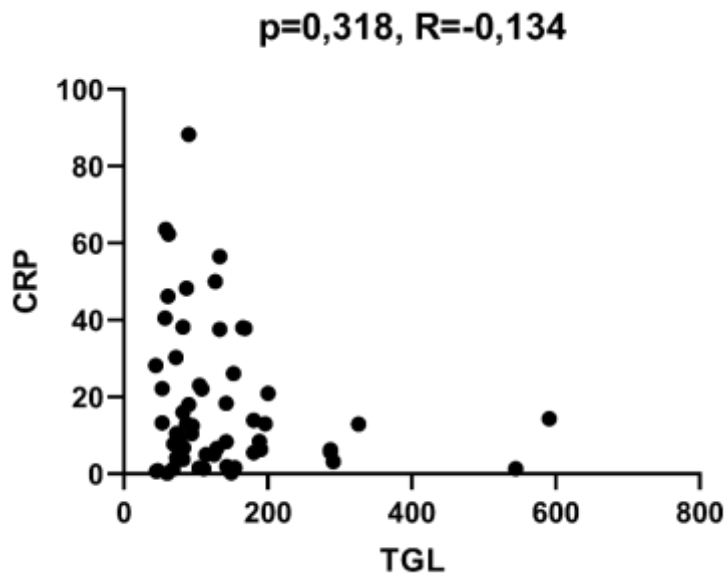
Rycina 13. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK



Rycina 14. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK

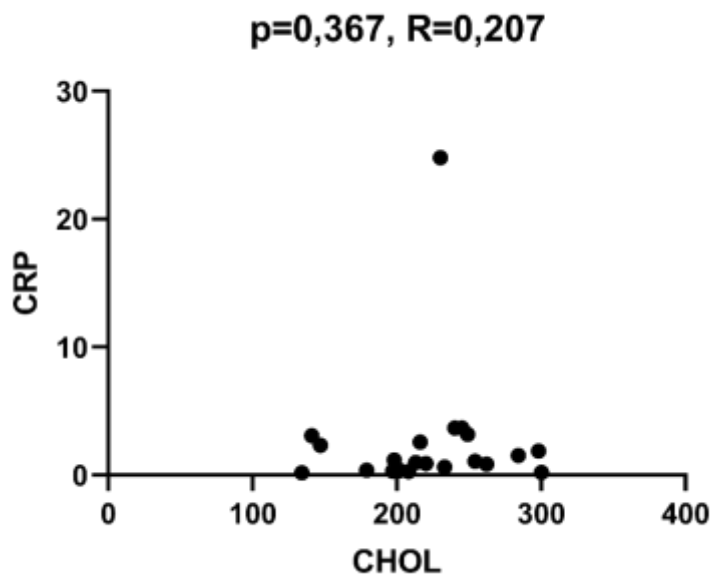


Rycina 15. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK

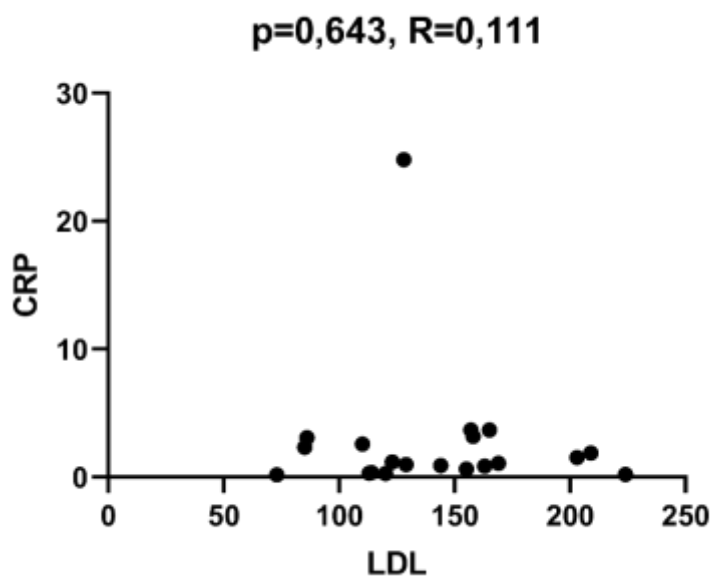


Rycina 16. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK

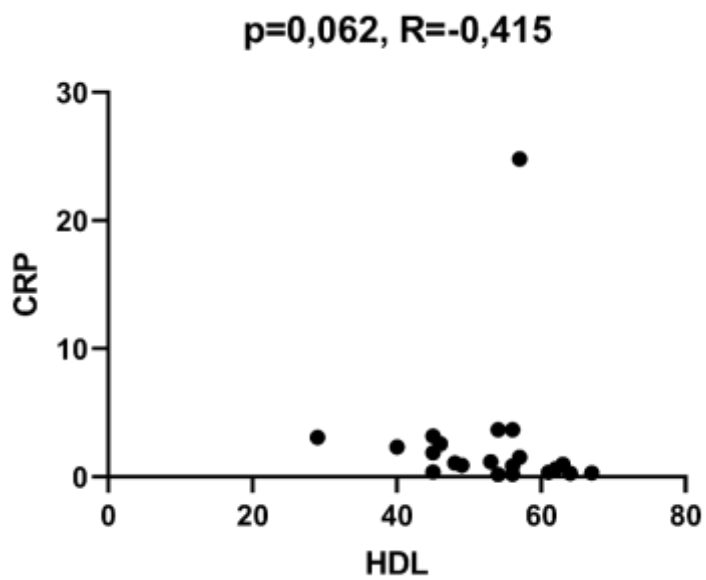
W grupie kontrolnej nie znaleziono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniem białka hsC-reaktywnego a stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz non-HDL i stężeniem TGL (ryciny 17-21).



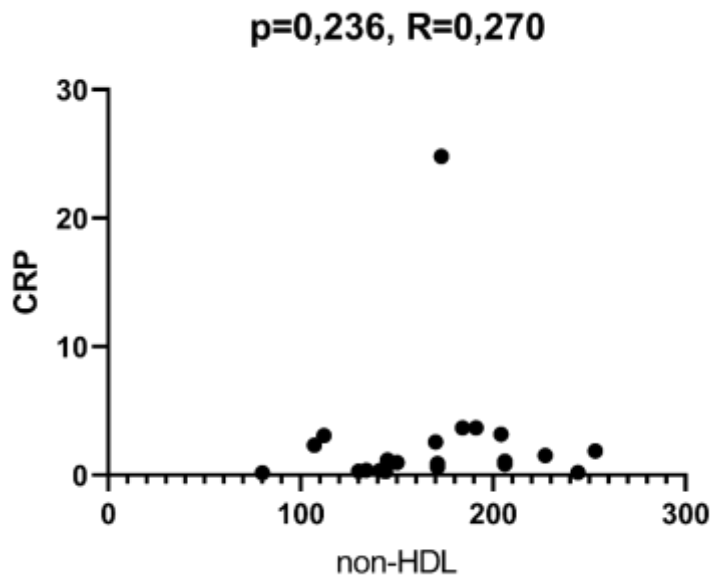
Rycina 17. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej



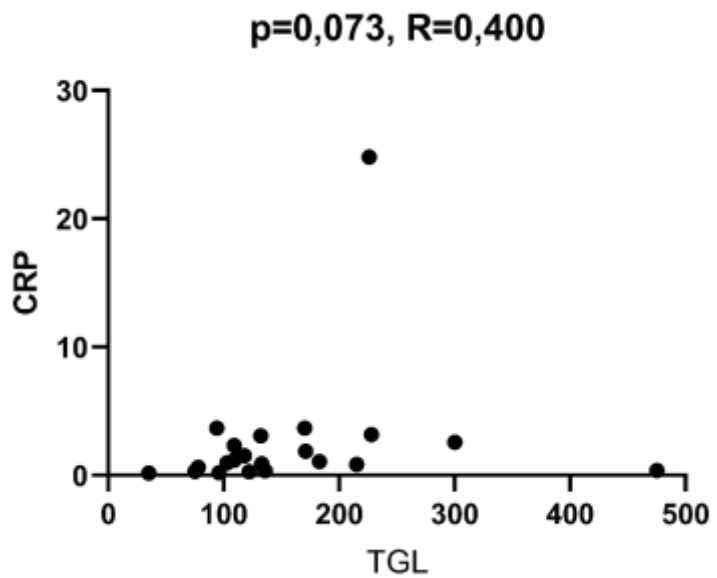
Rycina 18. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej



Rycina 19. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej



Rycina 20. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej



Rycina 21. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej

4.3 Wyniki 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera

4.3.1 Ogólna charakterystyka zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej

W 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera u chorych z ŁZS i ZZSK stwierdzono istotnie wyższą maksymalną częstość rytmu serca w porównaniu do grupy kontrolnej: w ŁZS 126,7/min \pm 17,1 ($p = 0,006$), w ZZSK 130,6/min \pm 18,6 ($p = 0,0002$) oraz w GK 114,7/min \pm 15,0.

U chorych z badanych grup nie stwierdzono zaburzeń automatyzmu ani pauz powyżej dwóch sekund. Zarejestrowano blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, który występował z częstością 18,5% w ŁZS, 9,4% w ZZSK oraz 20% w GK. Nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami.

Bradykardia zatokowa występowała w godzinach nocnych i jej częstość nie obniżała się do poziomu poniżej 39/min. Poszerzony QRS \geq 120 msec stwierdzono u 11,1% w ŁZS, 5,6% w ZZSK, w GK poszerzony QRS nie występował – bez różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic częstości występowania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca w żadnej z grup.

U chorych na ŁZS średnia częstość rytmu serca w ciągu doby wynosiła 72,8 \pm 7,9 /min.

U 2-óch chorych (6,7%) stwierdzono zwiększoną ilość pojedynczej ekstrasystolii nadkomorowej. U 3-ech chorych (9,4%) występowały epizody częstoskurczów nadkomorowych. U 5-ciu chorych (18,5%) występował blok przedsionkowo-komorowy I stopnia oraz u 3-ech chorych (11,1%) zarejestrowano poszerzony zespół QRS. Pozostałe parametry zaprezentowano w tabeli 14.

U chorych na ZZSK średnia częstość rytmu w ciągu doby wyniosła 75,3 \pm 10/min.

U 10-ciu chorych (16,7%) stwierdzono zwiększoną liczbę pojedynczych dodatkowych pobudzeń nadkomorowych, a u 7-miu pacjentów (11,9%) obecne były epizody napadowych częstoskurczów nadkomorowych. U 5-ciu chorych (8,3%) zarejestrowano zwiększoną ilość przedwczesnych pobudzeń komorowych, krótkotrwałe epizody nsVT zarejestrowano u 3-ech chorych (5%).

Blok przedsionkowo-komorowy był obecny u 5-ciu chorych (9,4%), a poszerzony zespół QRS u 3-ech pacjentów (5,6%). Pozostałe parametry z badania Holter EKG zamieszczono w tabeli 14.

Tabela 14. Ocena zaburzeń rytmu i przewodzenia w 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera u chorych na ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
HR minimalne/min	49,0 [45,0–53,3]	50,0 [45,0–57,0]	53,0 [47,5–57,5]	ŁZS vs GK: 0,094 ZZSK vs GK: 0,228 ŁZS vs ZZSK: 0,749
HR średnie/min	72,8 ± 7,9	75,3 ± 10,0	71,9 ± 7,6	ŁZS vs GK: 0,652 ZZSK vs GK: 0,123 ŁZS vs ZZSK: 0,234
HR maksymalne/min	126,7 ± 17,1	130,6 ± 18,6	114,7 ± 15,0	ŁZS vs GK: 0,006 ZZSK vs GK: 0,0002 ŁZS vs ZZSK: 0,334
SVE, n (%)	2 (6,7)	10 (16,7)	3 (12,5)	ŁZS vs GK: 0,646 ZZSK vs GK: 0,749 ŁZS vs ZZSK: 0,324
SVT, n (%)	3 (9,4)	7 (11,9)	5 (20,8)	ŁZS vs GK: 0,268 ZZSK vs GK: 0,315 ŁZS vs ZZSK: 1,000
VE, n (%)	1 (3,3)	5 (8,3)	5 (21,7)	ŁZS vs GK: 0,074 ZZSK vs GK: 0,131 ŁZS vs ZZSK: 0,659
VE pary, n (%)	1 (3,3)	4 (6,7)	2 (8,3)	ŁZS vs GK: 0,579 ZZSK vs GK: 1,000 ŁZS vs ZZSK: 0,661
nsVT, n (%)	1 (3,3)	3 (5,0)	0 (0,0)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 0,554 ŁZS vs ZZSK: 1,000
bradykardia, n (%)	2 (6,3)	6 (10)	2 (7,4)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 1,000 ŁZS vs ZZSK: 0,709
blok A-V I stopnia, n (%)	5 (18,5)	5 (9,4)	5 (20,0)	ŁZS vs GK: 1,000 ZZSK vs GK: 0,276 ŁZS vs ZZSK: 0,293
QRS ≥ 120 msek, n (%)	3 (11,1)	3 (5,6)	0 (0,0)	ŁZS vs GK: 0,236 ZZSK vs GK: 0,548 ŁZS vs ZZSK: 0,658

HR-(ang. *heart rhythm*- częstość rytmu serca), SVE (ang. *supraventricular ectopy* – przedwczesne pobudzenie nadkomorowe), SVT (ang. *supraventricular tachycardia* – częstoskurcz nadkomorowy), VE (ang. *ventricular ectopy* – przedwczesne pobudzenie komorowe), nsVT (ang. *non-sustained ventricular tachycardia* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy)

4.3.2 Nadkomorowe zaburzenia rytmu, zależność od wybranych parametrów

W analizie całej grupy chorych na spondyloartropatie występowanie SVE było istotnie statystycznie zależne od wieku pacjentów ($p = 0,000006$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem arytmii nadkomorowej a nasileniem aktywności choroby (wskaźnik BASDAI) oraz stężeniem białka hsCRP, a także czasem trwania choroby (tabela 15).

Tabela 15. Zależność występowania przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i napadowych częstoskurczów nadkomorowych od wieku i wybranych parametrów u chorych na spondyloartropatie (ZZSK i ŁZS łącznie)

	SVE			SVT		
	SVE (+) (N=12)	SVE (-) (N=83)	p	SVT (+) (N=10)	SVT (-) (N=85)	p
wiek, lata	55,3 ± 5,9	43,3 ± 10,2	0,000006	49,8 ± 8,2	44,4 ± 10,9	0,131
Czas trwania choroby (lata)	8,5 [5,0–14,0]	8,0 [3,0–11,0]	0,315	9,0 [6,0–18,0]	7,0 [3,0–11,0]	0,098
BASDAI	3,1 [2,7–6,3]	6,5 [3,4–7,5]	0,113	7,0 [4,0–7,8]	6,3 [3,1–7,3]	0,432
hsCRP, mg/L	6,0 [4,3–10,3]	8,4 [2,7–20,6]	0,458	5,3 [2,1–11,2]	7,8 [2,5–19,4]	0,402

SVE (*ang. supraventricular ectopy* – przedwczesne pobudzenie nadkomorowe), SVT (*ang. supraventricular tachycardia* – częstoskurcz nadkomorowy)

4.3.3 Komorowe zaburzenia rytmu, zależność od wybranych parametrów

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności występowania komorowych zaburzeń rytmu: VE, VE pary, nsVT od wieku, czasu trwania choroby, wskaźnika BASDAI i stężenia hsCRP (tabela 16).

Tabela 16. Zależność występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (VE), VE pary, nsVT od wieku i wybranych parametrów u chorych na spondyloartropatie

	VE			VE-pary/nsVT		
	VE (+) (N=6)	VE (-) (N=89)	p	VE-pary/nsVT(+) (N=5)	VE-pary/nsVT (-) (N=90)	p
wiek, lata	48,3 ± 11,2	44,7 ± 10,5	0,414	46,0 ± 8,2	44,8 ± 10,7	0,814
Czas trwania choroby od rozpoznania (lata)	2,0 [1,3–5,0]	8,0 [4,0–11,5]	0,056	3,0 [2,0–11,0]	8,0 [4,0–11,3]	0,416
BASDAI	3,1 [3,1–3,3]	6,4 [3,3–7,5]	0,388	3,1 [2,7–3,5]	6,5 [3,1–7,5]	0,069
hsCRP, mg/L	19,7 [8,2–26,4]	7,0 [2,6–15,7]	0,278	24,6 [16,7–34,3]	7,0 [2,4–16,6]	0,130

VE (*ang. ventricular ectopy* – przedwczesne pobudzenia komorowe, nsVT (*ang. non-sustained ventricular tachycardia* – nieutrwalony częstoskurcz komorowy)

4.4 Wyniki przezklatkowego badania echokardiograficznego

4.4.1 Funkcja skurczowa lewej komory

Funkcja skurczowa lewej komory oceniana wielkością frakcji wyrzutowej metodą Simpsona w całej grupie pacjentów z SpA była prawidłowa. W zakresie mięśnia ścian lewej komory nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości. Nie oceniono z przyczyn technicznych wartości odkształcenia podłużnego mięśnia lewej komory.

4.4.2 Funkcja rozkurczowa lewej komory

U badanych pacjentów z SpA nie stwierdzono zaburzeń o typie dysfunkcji rozkurczowej spełniającej co najmniej 3 kryteria klasyfikacyjne zgodnie z zaleceniami ASE/EACVI z 2016 roku. U trzech pacjentów rozpoznano nieokreślony typ zaburzeń funkcji rozkurczowej. Średnia wartość E`septalis dla całej grupy badanej z SpA wyniosła 11,13 cm/sek. \pm 2,5, z minimalnym wynikiem E`septalis = 7 cm/sek. oraz maksymalnym E`septalis = 20 cm/sek. Średnia wartość E/E`septalis wyniosła 6,27 \pm 1,59 z maksymalną wartością tego wskaźnika 10,26, a minimalną 3,75. Nie wykazano cech pośredniego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego.

4.4.3 Ocena funkcji zastawek serca

W grupie badanej stwierdzono nieprawidłowości dotyczące zastawki aortalnej u 13 chorych, co stanowi 13,68% pacjentów z SpA. Były to dwa przypadki łagodnej stenozы aortalnej, jedenaście przypadków niedomykalności zastawki aortalnej: cztery śladowe niedomykalności, sześć łagodnych i jedna umiarkowana. U dwóch chorych zdiagnozowano wrodzoną wadę zastawki aortalnej pod postacią zastawki dwupłatkowej.

U pierwszego pacjenta w wieku 36 lat z rozpoznaniem ZZSK zdiagnozowano BAV (ang. *bicuspid aortic valve*) z łagodną jej niedomykalnością, a u drugiego pacjenta z ŁZS w wieku 54 lat obecna była niedomykalność aortalna II stopnia.

Ogółem nieprawidłowości zastawki aortalnej wystąpiły u 10 chorych z rozpoznaniem ZZSK – było to ośmiu mężczyzn i dwie kobiety. W grupie ŁZS natomiast było to trzech mężczyzn.

W grupie badanej chorych z ZZSK zmiany w obrębie zastawki aortalnej stwierdzono u 15,87% (z przewagą mężczyzn), a w grupie z ŁZS u 9,37%.

U osób z grupy kontrolnej nie stwierdzono zmian w obrębie zastawki aortalnej.

4.4.4 Ocena średnicy aorty piersiowej wstępującej, obecności płynu w worku osierdziowym oraz indeksowanej objętości lewego przedsionka i zależność od wybranych parametrów

W zaprezentowanej pracy zaobserwowano częstsze występowanie poszerzenia aorty wstępującej Ao 36,0 [33,0-37,5] w grupie pacjentów z ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,002$) oraz w stosunku do chorych z rozpoznaniem ŁZS ($p = 0,0006$). Powiększony wymiar średnicy aorty piersiowej wstępującej nie wykazywał korelacji z czasem trwania choroby, wskaźnikiem BASDAI ani stężeniem hsCRP u chorych z ŁZS i ZZSK (tabela 17, 18).

Separacja blaszek osierdzia oceniona ilościowo na $5,0 \text{ mm} \pm 1,5 \text{ mm}$ występowała u 18,8% pacjentów z ŁZS oraz u 15,9% pacjentów z ZZSK. Nie stwierdzono zwiększonej ilości płynu w osierdziu w grupie kontrolnej.

W prezentowanej pracy wykazano częstsze występowanie płynu w worku osierdziowym u chorych z ŁZS w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,027$) (tabela 17).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w obecności przebudowy koncentrycznej w grupach badanych i grupie kontrolnej (tabela 17).

W analizie statystycznej stwierdzono istotne różnice indeksowanej objętości lewego przedsionka - LAVI (ang. *left atrial volume index*) pomiędzy chorymi z ŁZS a grupą kontrolną ($p = 0,029$). Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem objętości lewego przedsionka - LAVI a czasem trwania choroby, stężeniem hsCRP, a także aktywnością choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI (tabela 17,19).

Tabela 17. Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych w badaniu TTE pomiędzy grupą chorych na ŁZS, ZZSK a grupą kontrolną

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
LAVI, mm	29,4 ± 7,9	27,2 ± 7,3	25,4 ± 5,7	ŁZS vs GK: 0,029 ZZSK vs GK: 0,260 ŁZS vs ZZSK: 0,190
przebudowa koncentryczna, n (%)	8 (25,0)	20 (31,7)	3 (10,0)	ŁZS vs GK: 0,200 ZZSK vs GK: 0,063 ŁZS vs ZZSK: 0,635
płyn, n (%)	6 (18,8)	10 (15,9)	0 (0,0)	ŁZS vs GK: 0,027 ZZSK vs GK: 0,060 ŁZS vs ZZSK: 0,775
średnica aorty piersiowej wstępującej	32,0 [31,0–35,0]	36,0 [33,0–37,5]	33,0 [30,0–35,5]	ŁZS vs GK: 0,903 ZZSK vs GK: 0,002 ZZSK vs ŁZS: 0,0006

Tabela 18. Zależność poszerzenia średnicy aorty piersiowej wstępującej w badaniu TTE w grupach chorych na ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów: czasu trwania choroby, aktywności choroby i stężenia hsCRP

średnica aorty piersiowej wstępującej	ŁZS (N=32)		ZZSK (N=63)	
	Rho	p	Rho	p
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	0,272	0,139	-0,050	0,699
BASDAI	0,667	0,102	-0,126	0,336
hsCRP, mg/L	0,031	0,867	0,137	0,289

Tabela 19. Zależność powiększenia wskaźnika objętości lewego przedsionka od wybranych parametrów: czasu trwania choroby, aktywności choroby i stężenia hsCRP

LAVI	ŁZS (N=32)		ZZSK (N=63)	
	Rho	P	Rho	p
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	0,256	0,181	0,175	0,197
BASDAI	0,337	0,459	-0,135	0,329
hsCRP, mg/L	0,052	0,787	0,062	0,649

4.5 Ocena ultrasonograficzna tętnic szyjnych

4.5.1 Ocena grubości kompleksu intima-media (cIMT) w zależności od płci w grupach chorych z ŁZS, ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej

W grupie ŁZS średnia grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej wyniosła 0,7 mm [0,60-0,83] i nie było różnic tej wartości w stosunku do chorych z ZZSK ani grupy kontrolnej. Błazki miażdżycowe występowały częściej u chorych z ŁZS (12,5%) niż w GK (3,7%), ale nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami (tabela 20).

U chorych z ZZSK średnią grubość cIMT oceniono na 0,7 mm [0,60-0,90], co stanowiło istotną statystycznie różnicę w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,003$). Błazki miażdżycowe zobrazowano częściej u chorych z ZZSK (20,6%), chociaż wartość ta nie osiągnęła różnicy znamiennej statystycznie wobec grupy kontrolnej ($p = 0,056$).

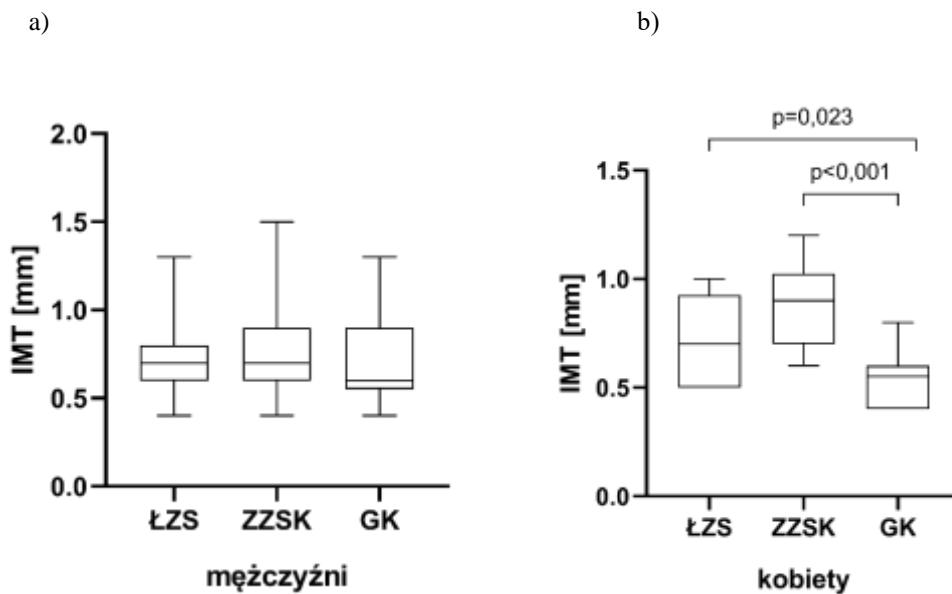
Wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu miażdżycy subklinicznej (łącznie występowanie błazki miażdżycowej i/lub pogrubiałej cIMT $\geq 0,9$ mm) pomiędzy pacjentami z ZZSK a grupą kontrolną ($p = 0,032$).

Wykazano istotną statystycznie różnicę stężenia białka hsCRP pomiędzy pacjentami z ZZSK, ŁZS i GK (tabela 20).

Tabela 20. Ocena porównawcza grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa (cIMT), obecności miażdżycy subklinicznej i występowania błazek miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz stężeń hsCRP w grupach chorych na ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej

	ŁZS (N=32)	ZZSK (N=63)	GK (N=27)	p
cIMT, mm	0,70 [0,60–0,83]	0,70 [0,60–0,90]	0,60 [0,50–0,70]	ŁZS vs GK: 0,065 ZZSK vs GK: 0,003 ŁZS vs ZZSK: 0,351
błazki miażdżycowe, n (%)	4 (12,5)	13 (20,6)	1 (3,7)	ŁZS vs GK: 0,362 ZZSK vs GK: 0,056 ŁZS vs ZZSK: 0,405
miażdżycy subklinicznej, n (%)	9 (28,1)	27 (42,9)	5 (18,5)	ŁZS vs GK: 0,541 ZZSK vs GK: 0,032 ŁZS vs ZZSK: 0,186
hsCRP, mg/L	2,8 [1,3–6,2]	12,6 [5,1–27,2]	1,1 [0,6–2,7]	ŁZS vs GK: 0,009 ZZSK vs GK: 0,0000001 ŁZS vs ZZSK: 0,000003

U kobiet z rozpoznaniem ŁZS oraz ZZSK występuje znamienne statystycznie większa grubość kompleksu IMT w stosunku do grupy kontrolnej, odpowiednio $p = 0,023$ oraz $p < 0,001$ (rycina 22).

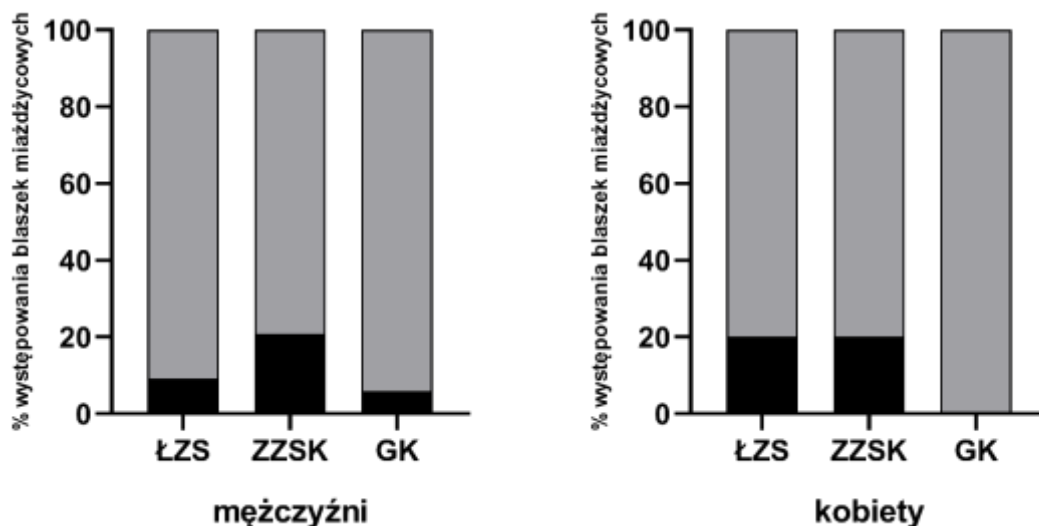


Rycina 22. Wartość cIMT w zależności od płci u chorych z ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej

4.5.2 Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej w usg tętnic szyjnych u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów

Blaszki miażdżycowe występowały u 9%, mężczyzn chorych na ŁZS, u 21 % z ZZSK oraz u 5,88% mężczyzn w grupie kontrolnej.

W grupie kobiet z ŁZS blaszki miażdżycowe stwierdzono u 20% , podobnie u kobiet z ZZSK (20%). Natomiast u kobiet z grupy kontrolnej nie wykazano blaszek miażdżycowych (rycina 23). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu blaszek miażdżycowych pomiędzy grupą mężczyzn i kobiet z ZZSK i ŁZS a GK (rycina 23).



Rycina 23. Wstępowanie blaszek miażdżycowych w zależności od płci u chorych z ŁZS, ZZSK oraz w grupie kontrolnej

U chorych na ŁZS nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy występowaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych a wiekiem, dyslipidemią, paleniem papierosów, stosowanym leczeniem: NLPZ, statynami, GKS czy ksLMPCh i bLMPCh. Wystąpiła natomiast tendencja do częstszego występowania blaszek przy wyższym BMI ($p = 0,091$), starszym wieku ($p = 0,067$) oraz obecności nadciśnienia tętniczego ($p = 0,079$). Dane te zaprezentowano w tabeli 21.

Tabela 21. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ŁZS

	Blaszki miażdżycowe		p
	występują (N=4)	nie występują (N=28)	
wiek, lata	55,3 ± 8,8	43,1 ± 12,3	0,067
BMI	29,9 ± 3,4	26,5 ± 3,6	0,091
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata.	10,5 [7,3–19,0]	8,0 [3,0–9,3]	0,252
BASDAI	7,2	3,6 [2,5–5,2]	(N=1 w jednej z grup)
hsCRP, mg/L	3,7 [2,9–5,0]	2,8 [1,1–6,3]	0,498
palenie papierosów, n (%)	1 (25,0)	5 (17,9)	1,000
dyslipidemia, n (%)	4 (100,0)	18 (66,7%)	0,295
nadciśnienie tętnicze, n (%)	3 (75,0)	7 (25,0)	0,079
NLPZ, n (%)	2 (50,0)	17 (60,7)	1,000
ksLMPCH, n (%)	3 (75,0)	23 (82,1)	1,000
statyny, n (%)	2 (50,0)	2 (7,1)	0,066
glikokortykosteroidy, n (%)	1 (25,0)	6 (21,4)	1,000
bLMPCh, n (%)	3 (75,0)	19 (67,9)	1,000

U chorych na ZZSK występowanie blaszek miażdżycowych było istotnie zależne od wieku ($p = 0,00001$) oraz od czasu trwania choroby podstawowej ($p = 0,005$). Pacjenci z ZZSK i obecnymi blaszkami miażdżycowymi częściej byli leczeni ksLMPCh ($p = 0,029$) (tabela 22).

Tabela 22. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ZZSK

	Blaszki miażdżycowe		p
	występują (N=13)	nie występują (N=50)	
wiek, lata	54,6 ± 8,2	42,2 ± 8,4	0,00001
BMI	25,4 [22,6–27,7]	25,7 [24,1–28,4]	0,337
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	13,0 [10,0–24,0]	6,0 [3,0–11,0]	0,005
BASDAI	7,2 [4,8–7,6]	6,3 [3,2–7,4]	0,341
hsCRP, mg/L	12,6 [6,6–22,1]	13,0 [5,0–28,2]	1,000
palenie papierosów, n (%)	3 (23,1)	18 (36,0)	0,516
dyslipidemia, n (%)	10 (76,9)	26 (53,1)	0,205
nadciśnienie tętnicze, n (%)	7 (53,8)	18 (36,0)	0,341
	Blaszki występują (N=13)	Blaszki nie występują (N=50)	p
NLPZ, n (%)	11 (91,7)	39 (78,0)	0,431
ksLMPCH, n (%)	9 (69,2)	17 (34,0)	0,029
statyny, n (%)	5 (38,5)	9 (18,4)	0,146
glikokortykosteroidy, n (%)	4 (30,8)	10 (20,0)	0,461
bLMPCh, n (%)	7 (53,8)	25 (50,0)	1,000

U chorych na ŁZS analizowanych pod kątem łącznego występowania zmian określonych jako miażdżyca subkliniczna w tętnicach szyjnych (obecność pogrubiałej cIMT i/lub obecność blaszki miażdżycowej) stwierdzono istotne statystycznie zależności od wieku ($p = 0,0006$) i występowania nadciśnienia tętniczego ($p = 0,013$). Wystąpił tend w kierunku zależności występowania miażdżycy subklinicznej a stężeniem hsCRP ($p = 0,094$) (tabela 23).

Tabela 23. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ŁZS

	miażdżycza subkliniczna		p
	występuje (N=9)	nie występuje (N=23)	
wiek, lata	55,9 ± 8,8	40,2 ± 10,9	0,0006
BMI	28,5 ± 3,3	26,4 ± 3,7	0,145
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	9,0 [2,0–12,0]	8,0 [3,5–9,0]	0,710
BASDAI	5,6 ± 1,6	3,4 ± 2,7	0,280
hsCRP, mg/L	4,4 [3,1–6,8]	2,3 [1,0–5,1]	0,094
palenie papierosów, n (%)	3 (33,3)	3 (13,0)	0,314
dyslipidemia, n (%)	7 (77,8)	15 (68,2%)	0,689
nadciśnienie tętnicze, n (%)	6 (66,7)	4 (17,4)	0,013
NLPZ, n (%)	6 (66,7)	13 (56,5)	0,704
ksLMPCH, n (%)	7 (77,8)	19 (82,6)	1,000
statyny, n (%)	3 (33,3)	1 (4,3)	0,057
glikokortykosteroidy, n (%)	3 (33,3)	4 (17,4)	0,370
bLMPCh, n (%)	5 (55,6)	17 (73,9)	0,734

U chorych na ZZSK występowanie miażdżycy subklinicznej było istotnie zależne od wieku ($p = 0,0000004$), czasu trwania choroby ($p = 0,002$) i występowania dyslipidemii ($p = 0,002$) (tabela 24).

Tabela 24. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ZZSK

	miażdżycza subkliniczna		P
	występuje (N=27)	nie występuje (N=36)	
wiek, lata	51,3 ± 8,4	39,8 ± 7,6	0,0000004
BMI	25,8 [23,0–28,3]	25,4 [24,0–28,4]	0,934
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	11,0 [5,0–19,0]	6,0 [2,0–9,3]	0,002
BASDAI	7,0 [4,4–7,6]	6,2 [3,1–7,5]	0,466
hsCRP, mg/L	10,6 [5,3–22,2]	13,1 [4,8–34,2]	0,639
palenie papierosów, n (%)	8 (29,6)	13 (36,1)	0,788
dyslipidemia, n (%)	22 (81,5)	14 (40,0)	0,002
nadciśnienie tętnicze, n (%)	13 (48,1)	12 (33,3)	0,301
NLPZ, n (%)	23 (88,5)	27 (75,0)	0,214
ksLMPCH, n (%)	13 (48,1)	13 (36,1)	0,439
statyny, n (%)	9 (33,3)	5 (14,3)	0,124
glikokortykosteroidy, n (%)	5 (18,5)	9 (25,0)	0,760
bLMPCh, n (%)	16 (59,3)	16 (44,4)	0,311

Blaszki miażdżycowe u pacjentów z ŁZS częściej występowały przy wyższych stężeniach cholesterolu całkowitego ($p = 0,04$) oraz wyższych stężeniach TGL, co było istotne statystycznie ($p = 0,022$) (tabela 25).

Tabela 25. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych na ŁZS

	Blaszki miażdżycowe		P
	występują (N=4)	nie występują (N=28)	
TC, mg/dL	246,5 ± 39,7	206,0 ± 34,8	0,040
LDL-C, mg/dL	151,8 ± 20,0	132,0 ± 29,3	0,205
HDL-C, mg/dL	61,0 ± 24,9	51,9 ± 11,1	0,520
TGL, mg/dL	176,0 [131,8–224,8]	95,0 [84,0–128,0]	0,022
wskaźnik aterogenności	4,6 [3,9–5,0]	4,1 [3,5–4,6]	0,531
HR średnie/min	73,2 ± 6,6	72,7 ± 8,2	0,909

U chorych z ZZSK nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności występowania blaszek miażdżycowych od stężeń lipoprotein. Zaznaczał się trend ku istotności statystycznej w odniesieniu do stężeń cholesterolu całkowitego ($p = 0,093$) i LDL ($p = 0,083$) (tabela 26).

Tabela 26. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych z ZZSK

	Blaszki miażdżycowe		P
	występują (N=13)	nie występują (N=50)	
TC, mg/dL	224,2 [192,0–283,0]	198,0 [173,0–225,0]	0,093
LDL-C, mg/dL	154,4 ± 50,5	131,0 ± 39,7	0,083
HDL-C, mg/dL	54,0 [46,0–60,0]	48,0 [43,0–60,0]	0,239
TGL, mg/dL	127,0 [87,0–142,0]	99,0 [73,3–167,3]	0,971
wskaźnik aterogenności	4,4 ± 1,1	4,2 ± 1,3	0,696
HR średnie/min	76,6 ± 13,1	74,9 ± 9,1	0,664

U chorych z rozpoznaniem ŁZS nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem miażdżycy subklinicznej a stężeniami lipidów (tabela 27).

Tabela 27. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych na ŁZS

	miażdżycy subklinicznej (łącznie cIMT \geq 9mm i/lub blaszka miażdżycowa)		p
	występuje (N=9)	nie występuje (N=23)	
TC, mg/dL	221,0 \pm 45,6	207,2 \pm 34,0	0,356
LDL-C, mg/dL	140,4 \pm 31,5	132,2 \pm 28,1	0,474
HDL-C, mg/dL	45,0 [41,0–51,0]	52,0 [50,0–59,0]	0,313
TGL, mg/dL	130,0 [116,0–174,0]	108,1 [86,3–115,3]	0,122
wskaźnik aterogenności	4,4 \pm 0,9	4,0 \pm 0,8	0,187
HR średnie/min	71,0 \pm 7,8	73,5 \pm 8,1	0,429

U chorych z rozpoznaniem ZZSK stwierdzono istotną zależność pomiędzy występowaniem miażdżycy subklinicznej a stężeniem cholesterolu całkowitego ($p = 0,0004$), cholesterolu frakcji LDL ($p = 0,0002$) oraz wskaźnikiem aterogenności ($p = 0,039$) (tabela 28).

Tabela 28. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych z ZZSK

	miażdżycy subklinicznej		p
	występują (N=27)	nie występują (N=36)	
TC, mg/dL	237,5 \pm 56,1	189,9 \pm 37,1	0,0004
LDL-C, mg/dL	160,4 \pm 46,7	117,1 \pm 28,0	0,0002
HDL-C, mg/dL	53,7 \pm 14,3	50,3 \pm 13,0	0,338
TGL, mg/dL	148,1 \pm 108,6	126,5 \pm 100,6	0,149
wskaźnik aterogenności	4,6 \pm 1,3	4,0 \pm 1,1	0,039
HR średnie/min	75,7 \pm 10,6	74,9 \pm 9,7	0,781

4.5.3 Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej w usg tętnic szyjnych u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów z uwzględnieniem płci

U chorych z ŁZS w grupie kobiet nie wykazano zależności występowania blaszek miażdżycowych od wybranych parametrów klinicznych, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przyjmowanych leków. U mężczyzn z ŁZS zależność taka wystąpiła dla wartości wskaźnika BMI ($p = 0,035$) (tabela 29).

Tabela 29. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS

Uwaga: Grupy kobiet i mężczyzn z ŁZS z obecnymi blaszkami miażdżycowymi mają bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tych grup

	Kobiety			Mężczyźni		
	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=8)	p	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=20)	p
wiek, lata	57,0 [57,0–57,0]	45,0 [32,3–53,3]	0,148	53,5 [48,3–58,8]	43,5 [34,0–52,5]	0,331
BMI	27,7 [26,3–29,1]	24,4 [23,2–26,7]	0,361	32,1 [31,9–32,2]	27,6 [24,2–29,2]	0,035
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	7,0 [4,5–9,5]	6,4 [1,0–10,3]	0,692	24,5 [16,8–32,3]	8,0 [3,0–9,0]	0,091
BASDAI	--- (N=0)	3,5 [2,5–4,5]	---	7,2 (N=1)	3,6 [2,8–4,8]	---
hsCRP, mg/L	4,9 [4,0–5,9]	2,5 [1,0–7,3]	0,661	3,3 [2,8–3,8]	2,8 [1,3–6,0]	0,775
palenie papierosów, n (%)	0 (0,0)	4 (50,0)	0,467	1 (50,0)	1 (5,0)	0,177
dyslipidemia, n (%)	2 (100,0)	7 (100,0)	1,000	2 (100,0)	11 (55,0)	0,494
nadciśnienie tętnicze, n (%)	1 (50,0)	1 (12,5)	0,378	2 (100,0)	6 (30,0)	0,121
NLPZ, n (%)	1 (50,0)	7 (87,5)	0,378	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
ksLMPCH, n (%)	2 (100,0)	7 (87,5)	1,000	1 (50,0)	16 (80,0)	0,411
statyny, n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,200	1 (50,0)	2 (10,0)	0,260
glikokortykosteroidy, n (%)	1 (50,0)	2 (25,0)	1,000	0 (0,0)	4 (20,0)	1,000
bLMPCh, n (%)	2 (100,0)	4 (50,0)	0,467	1 (50,0)	15 (75,0)	1,000

U kobiet z ZZSK nie wykazano zależności występowania blaszek miażdżycowych od wybranych parametrów klinicznych, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz przyjmowanych leków. U mężczyzn z tą chorobą zależność taka wystąpiła dla wieku ($p = 0,00002$) oraz czasu trwania choroby ($p = 0,018$). Mężczyźni Ci częściej przyjmowali ksLMPCh ($p = 0,036$) (tabela 30).

Tabela 30. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK

Uwaga: Grupa kobiet z ZZSK z obecnymi blaszkami miażdżycowymi ma bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tej grupy.

	Kobiety			Mężczyźni		
	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=8)	p	Blaszki miażdżycowe (N=11)	Brak blaszek miażdżycowych (N=42)	P
wiek, lata	56,5 [53,3–59,8]	47,5 [45,8– 51,5]	0,240	54,3 ± 8,4	40,9 ± 8,4	0,00002
BMI	22,7 [22,7–22,8]	26,5 [25,0– 28,1]	0,150	25,5 [22,9–28,4]	25,4 [24,1– 28,4]	0,784
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	19,5 [16,3–22,8]	6,0 [5,5– 11,0]	0,088	11,0 [8,0–22,5]	5,5 [3,0– 11,0]	0,018
BASDAI	6,3 [5,5– 7,0]	6,2 [3,7– 6,7]	0,661	7,2 [4,9– 7,6]	6,4 [3,3– 7,6]	0,443
hsCRP, mg/L	6,4 [3,4– 9,5]	9,5 [3,5– 20,3]	0,361	13,0 [7,5–29,9]	13,0 [5,6– 30,3]	0,754
palenie papierosów, n (%)	2 (100,0)	2 (28,6)	0,167	1 (9,1)	16 (38,1)	0,082
dyslipidemia, n (%)	2 (100,0)	5 (71,4)	1,000	8 (72,7)	20 (48,8)	0,190
nadciśnienie tętnicze, n (%)	1 (50,0)	1 (14,3)	0,417	6 (54,4)	16 (38,1)	0,493
NLPZ, n (%)	2 (100,0)	5 (71,4)	1,000	9 (90,0)	33 (78,6)	0,664
ksLMPCh, n (%)	1 (50,0)	3 (42,9)	1,000	8 (72,7)	14 (33,3)	0,036
statyny, n (%)	1 (50,0)	2 (28,6)	1,000	4 (36,4)	7 (17,1)	0,216
glikokortykosteroidy, n (%)	0 (0,0)	2 (28,6)	1,000	4 (36,4)	8 (19,0)	0,244
bLMPCh, n (%)	1 (50,0)	3 (42,9)	1,000	6 (54,4)	21 (50,0)	1,000

U kobiet z ŁZS występowanie miażdżycy subklinicznej korelowało z ich wiekiem ($p = 0,004$), natomiast w grupie mężczyzn zależność istotna statystycznie wystąpiła dla wieku ($p = 0,040$), BMI ($p = 0,023$) oraz obecności nadciśnienia tętniczego ($p = 0,039$) (tabela 31).

Tabela 31. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS

	Kobiety			Mężczyźni		
	Obecność miażdżycy subklinicznej (N=4)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=6)	p	Obecność miażdżycy subklinicznej (N=5)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=17)	p
wiek, lata	58,5 ± 5,2	37,8 ± 9,3	0,004	53,8 ± 11,0	41,0 ± 11,5	0,040
BMI	26,1 ± 3,0	25,9 ± 5,0	0,959	30,4 ± 2,2	26,5 ± 3,3	0,023
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	6,5 ± 5,8	6,5 ± 5,0	1,000	13,0 ± 15,7	6,9 ± 3,1	0,439
BASDAI	5,5 (N=1)	1,5 (N=1)	---	5,6 [4,8–6,4]	3,1 [2,5–5,2]	0,773
hsCRP, mg/L	5,8 [4,4–10,2]	1,1 [0,8–2,5]	0,111	4,0 [2,3–4,4]	2,8 [1,1–5,6]	0,543
palenie papierosów, n (%)	2 (50,0)	2 (33,3)	1,000	1 (20,0)	1 (5,9)	0,411
dyslipidemia, n (%)	4 (100,0)	5 (100,0)	1,000	3 (60,0)	10 (58,8)	1,000
nadciśnienie tętnicze, n (%)	2 (50,0)	0 (0,0)	0,133	4 (80,0)	4 (23,5)	0,039
NLPZ, n (%)	3 (75,0)	5 (83,3)	1,000	3 (60,0)	8 (47,1)	1,000
ksLMPCH, n (%)	4 (100,0)	5 (83,3)	1,000	3 (60,0)	14 (82,4)	0,548
statyny, n (%)	1 (25,0)	0 (0,0)	0,400	2 (40,0)	1 (5,9)	0,117
glikokortykosteroidy, n (%)	2 (50,0)	1 (16,7)	1,000	1 (20,0)	3 (17,6)	1,000
bLMPCh, n (%)	2 (50,0)	4 (66,7)	1,000	3 (60,0)	13 (76,5)	0,585

U kobiet z ZZSK występowanie miażdżycy subklinicznej nie było zależne od parametrów klinicznych, stężenia hsCRP, wskaźnika BASDAI, innych czynników ryzyka ani przyjmowanych leków. Natomiast w grupie mężczyzn zależność istotna statystycznie wystąpiła dla wieku ($p = 0,00002$), czasu trwania choroby ($p = 0,013$) oraz dyslipidemii ($p = 0,002$) (tabela 32).

Tabela 32. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK

	Kobiety			Mężczyźni		
	Obecność miażdżycy subklinicznej (N=6)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=4)	p	Obecność miażdżycy subklinicznej (N=21)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=32)	p
wiek, lata	53,0 ± 6,5	46,5 ± 1,3	0,057	51,0 [41,0–57,0]	38,0 [34,0–43,3]	0,00002
BMI	24,7 ± 2,7	27,4 ± 4,1	0,243	26,1 [21,5–28,4]	25,3 [24,0–28,4]	0,662
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	13,2 ± 7,2	5,5 ± 3,3	0,085	11,0 [3,0–18,0]	5,5 [2,0–10,0]	0,013
BASDAI	6,5 ± 1,7	4,0 ± 1,9	0,090	7,0 [2,5–7,4]	6,4 [3,3–7,6]	0,716
hsCRP, mg/L	8,8 [4,4–22,8]	8,6 [1,1–15,0]	0,762	10,6 [5,7–22,1]	13,1 [6,0–38,1]	0,563
palenie papierosów, n (%)	3 (60,0)	1 (25,0)	0,524	5 (23,8)	12 (37,5)	0,374
dyslipidemia, n (%)	4 (80,0)	3 (75,0)	1,000	17 (81,0)	11 (35,5)	0,002
nadciśnienie tętnicze, n (%)	1 (20,0)	1 (25,0)	1,000	11 (52,4)	11 (34,4)	0,257
NLPZ, n (%)	4 (80,0)	3 (75,0)	1,000	18 (90,0)	24 (75,0)	0,283
ksLMPCh, n (%)	3 (60,0)	1 (25,0)	0,524	10 (47,6)	12 (37,5)	0,572
statyny, n (%)	3 (60,0)	0 (0,0)	0,167	6 (28,6)	5 (16,1)	0,318
glikokortykosteroidy, n (%)	0 (0,0)	2 (50,0)	0,167	5 (23,8)	7 (21,9)	1,000
bLMPCh, n (%)	3 (60,0)	1 (25,0)	0,524	12 (57,1)	15 (46,9)	0,577

U kobiet z ŁZS wykazano istotną zależność występowania blaszek miażdżycowych od stężenia cholesterolu całkowitego ($p = 0,049$). U mężczyzn z tą chorobą nie wykazano zależności występowania blaszek miażdżycowych od stężeń lipidów (tabela 33).

Tabela 33. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS. Uwaga: Grupy kobiet i mężczyzn z ŁZS z obecnymi blaszkami miażdżycowymi mają bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tych grup

	Kobiety z ŁZS			Mężczyźni z ŁZS		
	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=8)	p	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=20)	p
TC, mg/dL	276,0 [270,0–282,0]	205,0 [203,8–216,8]	0,049	217,0 [206,0–228,0]	197,0 [179,3–221,0]	0,607
LDL-C, mg/dL	169,0 [168,5–169,5]	131,5 [121,5–143,8]	0,050	134,5 [133,3–135,8]	126,5 [110,0–147,0]	0,732
HDL-C, mg/dL	74,0 [62,5–85,5]	55,5 [48,8–59,5]	0,513	48,0 [44,0–52,0]	51,0 [40,8–53,5]	0,954
non-HDL-C, mg/dL	202,0 [196,5–207,5]	155,0 [140,5–164,5]	0,050	169,0 [162,0–176,0]	151,5 [128,5–170,5]	0,530
TGL, mg/dL	165,5 [140,8–190,3]	93,0 [88,3–107,5]	0,150	195,5 [166,3–224,8]	110,0 [83,5–128]	0,082
wskaźnik aterogenności	4,1 [3,5–4,6]	3,9 [3,3–4,2]	0,896	4,6 [4,4–4,7]	4,1 [3,5–4,8]	0,392
HR średnie/min	77,5 [75,8–79,3]	75,5 [71,8–80,5]	1,000	69,0 [67,0–71,0]	71,0 [66,5–76,3]	0,647

U chorych na ZZSK w grupie kobiet i mężczyzn nie wykazano zależności występowania blaszek miażdżycowych od stężeń lipidów (tabela 34).

Tabela 34. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK. Uwaga: Grupa kobiet z ZZSK z blaszkami miażdżycowymi ma bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tej grupy

	Kobiety			Mężczyźni		
	Blaszki miażdżycowe (N=2)	Brak blaszek miażdżycowych (N=8)	p	Blaszki miażdżycowe (N=11)	Brak blaszek miażdżycowych (N=42)	p
TC, mg/dL	256,0 [224,0–288,0]	221 [206,3–229,0]	0,896	224 [198,5–263,5]	187,0 [161,0–225,0]	0,128
LDL-C, mg/dL	171,0 [142,0–200,0]	128 [110,5–141,0]	0,694	151,4 ± 48,2	131,1 ± 40,5	0,168
HDL-CC mg/dL	60,5 [60,3–60,8]	63,5 [57,5–81,8]	0,694	53,3 ± 11,7	48,0 ± 11,5	0,184
non-HDL-H, mg/dL	195,5 [163,8–227,3]	148,0 [134,8–166,3]	0,695	175,6 ± 51,1	154,6 ± 49,5	0,221
TGL, mg/dL	122,0 [108,5–135,5]	114,0 [70,5–147,0]	0,884	127,0 [80,0–137,5]	94,0 [75,5–174,0]	0,907
wskaźnik aterogenności	4,2 [3,7–4,3]	3,3 [2,6–3,8]	0,514	4,4 ± 1,1	4,4 ± 1,3	0,966
HR średnie/min	79,5 [66,3–92,8]	77,5 [75,5–79,8]	0,896	76,1 ± 8,1	74,4 ± 9,6	0,590

U kobiet chorych na ŁZS wykazano zależność występowania miażdżycy subklinicznej od poziomu cholesterolu LDL ($p = 0,038$) oraz non-HDL-C ($p = 0,025$). U mężczyzn z ŁZS nie wykazano zależności występowania miażdżycy subklinicznej od stężenia lipidów (tabela 35).

Tabela 35. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych ŁZS

	Kobiety z ŁZS			Mężczyźni z ŁZS		
	Miażdżycy subkliniczna (N=4)	Prawidłowe tt. szyjne (N=6)	p	Miażdżycy subkliniczna (N=5)	Prawidłowe tt. szyjne (N=17)	p
TC, mg/dL	244 ± 38,7	206,5 ± 21,7	0,082	202,6 ± 45,6	207,5 ± 37,9	0,811
LDL-C, mg/dL	156,8 ± 14,2	127,7 ± 20,2	0,038	127,4 ± 36,8	133,8 ± 30,7	0,700
HDL-C, mg/dL	58,5 ± 26,0	58,8 ± 7,8	0,982	46,6 ± 6,8	51,6 ± 12,3	0,400
non-HDL-C, mg/dL	185,5 ± 22,3	147,7 ± 20,8	0,025	156,0 ± 43,2	155,9 ± 33,5	0,995
TGL, mg/dL	145,0 [104,3–184,3]	93,0 [90,3–95,0]	0,336	145,4 ± 64,7	111,2 ± 38,8	0,159
wskaźnik aterogenności (AI)	4,9 [4,2– 5,2]	3,5 [3,3– 4,0]	0,166	4,4 ± 0,9	4,2 ± 0,8	0,614
HR średnie/min	76,3 ± 8,8	75,0 ± 7,9	0,820	66,8 ± 3,6	73,0 ± 8,3	0,125

U kobiet z rozpoznaniem ZZSK nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy występowaniem miażdżycy subklinicznej a stężeniem cholesterolu i innych lipidów. W grupie mężczyzn taka zależność wystąpiła dla cholesterolu całkowitego ($p = 0,0002$), LDL-C ($p = 0,0003$), non-HDL-C ($p = 0,0003$) oraz wskaźnika aterogenności ($p = 0,042$) (tabela 36).

Tabela 36. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK

	Kobiety z ZZSK			Mężczyźni z ZZSK		
	Miażdżycy subkliniczna (N=6)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=4)	p	Miażdżycy subkliniczna (N=21)	Brak miażdżycy subklinicznej (N=32)	p
TC, mg/dL	233,5 ± 66,7	213,8 ± 7,7	0,503	238,6 ± 54,6	182,2 ± 46,0	0,0002
LDL-C, mg/dL	152,2 ± 56,6	118,5 ± 14,5	0,214	162,9 ± 44,7	116,9 ± 29,6	0,0003
HDL-C, mg/dL	60,3 ± 15,0	73,5 ± 12,8	0,188	51,8 ± 13,9	47,3 ± 9,7	0,212
non-HDL-C, mg/dL	173,2 ± 61,3	140,3 ± 96,3	0,250	189,5 ± 50,8	139,5 ± 39,3	0,0003
TGL, mg/dL	116,6 ± 34,2	108,8 ± 63,0	0,817	155,6 ± 119,2	127,8 ± 101,6	0,367
wskaźnik aterogenności	4,1 [3,3– 4,8]	2,9 [2,6– 3,3]	0,337	4,8 ± 1,3	4,1 ± 1,1	0,042
HR średnie/min	79,2 ± 17,1	76,0 ± 8,3	0,742	73,0 [64,0–81,0]	75,0 [69,8–80,0]	0,841

4.5.4 Porównanie kobiet i mężczyzn w grupach chorych z ŁZS i ZZSK z obecnymi blaszkami miażdżycowymi i miażdżycą subkliniczną - zależność od wybranych parametrów

Porównanie grup kobiet i mężczyzn z rozpoznaniem ZZSK, u których stwierdzono obecność blaszek miażdżycowych wykazało, że kobiety istotnie statystycznie częściej paliły papierosy. (tabela 37).

Tabela 37. Porównanie zmiennych charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Uwaga: Grupy kobiet i mężczyzn z ŁZS oraz kobiet z ZZSK z obecnymi blaszkami miażdżycowymi mają bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tych grup

	ŁZS, blaszki miażdżycowe (+)			ZZSK, blaszki miażdżycowe (+)		
	Kobiety (N=2)	Mężczyźni (N=2)	p	Kobiety (N=2)	Mężczyźni (N=11)	p
wiek, lata	57,0 [57,0–57,0]	53,5 [48,3–58,8]	0,683	56,5 [53,3–59,8]	57,0 [47,0–58,5]	0,621
BMI	27,7 [26,3–29,1]	32,1 [31,9–32,2]	0,245	22,7 [22,7–22,8]	25,5 [22,9–28,4]	0,374
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	7,0 [4,5–9,5]	24,5 [16,8–32,3]	0,699	19,5 [16,3–22,8]	11,0 [8,0–22,5]	0,276
BASDAI	--- (N=0)	7,2 (N=1)	---	6,3 [5,5–7,0]	7,2 [4,9–7,6]	0,921
hsCRP, mg/L	4,9 [4,0–5,9]	3,3 [2,8–3,8]	0,699	6,4 [3,4–9,5]	13,0 [7,5–29,9]	0,278
palenie, n (%)	0 (0,0)	1 (50,0)	1,000	2 (100,0)	1 (9,1)	0,038
dyslipidemia, n (%)	2 (100,0)	2 (100,0)	1,000	2 (100,0)	8 (72,7)	1,000
nadciśnienie tętnicze, n (%)	1 (50,0)	2 (100,0)	1,000	1 (50,0)	6 (54,5)	1,000
NLPZ, n (%)	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000	2 (100,0)	9 (90,0)	1,000
ksLMPCH, n (%)	2 (100,0)	1 (50,0)	1,000	1 (50,0)	8 (72,7)	1,000
statyny, n (%)	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000	1 (50,0)	4 (36,4)	1,000
glikokortykosteroidy, n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)	1,000	0 (0,0)	4 (36,4)	0,538
bLMPCh, n (%)	2 (100,0)	1 (50,0)	1,000	1 (50,0)	6 (54,5)	1,000

Porównanie kobiet i mężczyzn z ŁZS i rozpozną miażdżycą subkliniczną wykazało, że w grupie mężczyzn z ŁZS występują znamienne wyższe wartości wskaźnika BMI ($p = 0,038$) (tabela 38).

Tabela 38. Porównanie zmiennych charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie miażdżycy subklinicznej

	ŁZS, miażdżycą subkliniczna (+)			ZZSK, miażdżycą subkliniczna (+)		
	Kobiety (N=4)	Mężczyźni (N=5)	p	Kobiety (N=6)	Mężczyźni (N=21)	p
wiek, lata	58,5 ± 5,2	53,8 ± 11,0	0,462	53,0 ± 6,5	50,8 ± 9,0	0,584
BMI	26,1 ± 3,0	30,4 ± 2,2	0,038	24,7 ± 2,7	26,2 ± 4,2	0,432
Czas trwania choroby od rozpoznania, lata	6,5 ± 5,8	13,0 ± 15,7	0,463	13,2 ± 7,2	12,1 ± 8,2	0,784
BASDAI	5,5 (N=1)	5,6 [4,8–6,4]	---	6,7 [5,2–7,5]	5,9 [3,0–7,6]	0,861
hsCRP, mg/L	5,8 [4,4–10,2]	4,0 [2,3–4,4]	0,270	8,8 [4,4–22,8]	10,0 [5,7–22,1]	0,705
palenie papierosów, n (%)	2 (50,0)	1 (20,0)	0,524	3 (60,0)	5 (23,8)	0,281
dyslipidemia, n (%)	4 (100,0)	3 (60,0)	0,444	4 (80,0)	17 (81,0)	1,000
nadciśnienie tętnicze, n (%)	2 (50,0)	4 (80,0)	0,524	1 (20,0)	11 (52,4)	0,330
NLPZ, n (%)	3 (75,0)	3 (60,0)	1,000	4 (80,0)	18 (90,0)	1,000
ksLMPCh, n (%)	4 (100,0)	3 (60,0)	0,444	3 (60,0)	10 (47,6)	1,000
statyny, n (%)	1 (25,0)	2 (40,0)	1,000	3 (60,0)	6 (28,6)	0,302
glikokortykosteroidy, n (%)	2 (50,0)	1 (20,0)	0,524	0 (0,0)	5 (23,8)	0,545
bLMPCh, n (%)	2 (50,0)	3 (60,0)	1,000	3 (60,0)	12 (57,1)	1,000

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami z rozpoznaniem ŁZS i ZZSK, u których wykazano obecność blaszek miażdżycowych lub miażdżycy subklinicznej pod kątem zaburzeń lipidowych, wartości wskaźnika aterogenności i średniej częstości rytmu serca (tabela 39, tabela 40).

Tabela 39. Porównanie stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Uwaga: Wszystkie grupy poza grupą mężczyzn z ZZSK z obecnymi blaszkami miażdżycowymi mają bardzo małą liczebność (N=2). Może to wpływać negatywnie na wiarygodność wyników z udziałem tych grup

	ŁZS, blaszki miażdżycowe (+)			ZZSK, blaszki miażdżycowe (+)		
	Kobiety (N=2)	Mężczyźni (N=2)	p	Kobiety (N=2)	Mężczyźni (N=11)	p
TC, mg/dL	276,0 [270,0–282,0]	217,0 [206,0–228,0]	0,245	256,0 [224,0–288,0]	224,0 [198,5–263,5]	0,622
LDL-C mg/dL	169 [168,5–169,5]	134,5 [133,3–135,8]	0,245	171 [142,0–200,0]	153 [108,0–180,0]	0,767
HDL-C, mg/dL	74,0 [62,5–85,5]	48,0 [44,0–52,0]	0,699	60,5 [60,3–60,8]	52,0 [45,5–57,0]	0,234
non-HDL-C, mg/dL	202,0 [196,5–207,5]	169,0 [162,0–176,0]	0,245	195,5 [163,8–227,3]	171,0 [146,0–201,0]	0,621
TGL, mg/dL	165,5 [140,8–190,3]	195,5 [166,3–224,8]	0,699	122,0 [108,5–135,5]	127,0 [80,0–137,5]	0,622
wskaźnik aterogenności	4,1 [3,5–4,6]	4,6 [4,4–4,7]	0,699	4,2 [3,7–4,7]	4,3 [3,7–4,9]	0,921
HR średnie/min	77,5 [75,8–79,3]	69,0 [67,0–71,0]	0,245	79,5 [66,3–92,3]	79,0 [71,0–81,0]	0,921

Tabela 40. Porównanie stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie miażdżycy subklinicznej

	ŁZS, miażdżycy subkliniczna (+)			ZZSK, miażdżycy subkliniczna (+)		
	Kobiety (N=4)	Mężczyźni (N=5)	p	Kobiety (N=6)	Mężczyźni (N=21)	p
TC, mg/dL	244,0 ± 38,9	202,6 ± 45,6	0,192	233,5 ± 66,7	238,6 ± 54,6	0,848
LDL-C, mg/dL	156,8 ± 14,2	127,4 ± 36,8	0,180	152,2 ± 55,6	162,9 ± 44,7	0,633
HDL-C, mg/dL	58,5 ± 26,0	46,6 ± 6,8	0,432	60,3 ± 15,0	51,8 ± 13,9	0,201
non-HDL-C, mg/dL	185,5 ± 22,3	156,0 ± 43,2	0,259	173,2 ± 61,3	189,5 ± 50,8	0,515
TGL, mg/dL	143,5 ± 64,2	145,4 ± 64,7	0,966	114,0 [95,0–149,0]	129,0 [87,0–168,0]	0,720
wskaźnik aterogenności	4,9 [4,2–5,2]	4,4 [3,5–4,9]	0,903	4,0 ± 1,1	4,8 ± 1,3	0,155
HR średnie/min	76,3 ± 8,8	66,8 ± 3,6	0,062	79,2 ± 17,1	74,7 ± 8,3	0,556

4.5.5 Analiza regresji logistycznej: jednoczynnikowa i wieloczynnikowa zależność występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej u chorych z ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych

Nie znaleziono niezależnych predyktorów występowania blaszek miażdżycowych u chorych na ŁZS w analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej i wieloczynnikowej (tabela 41).

Tabela 41. Wskaźniki obecności blaszki miażdżycowej w tt. szyjnych u chorych na ŁZS oceniane metodą regresji logistycznej

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
wiek	1,11 [1,0002–1,29]	0,096	---	<i>ns</i>
płeć	2,50 [0,26–23,99]	0,398	---	<i>ns</i>
BMI	1,36 [0,98–2,17]	0,115	---	<i>ns</i>
hsCRP	0,97 [0,70–1,13]	0,746	---	<i>ns</i>
TC	1,03 [1,0006–1,07]	0,063	---	<i>ns</i>
dyslipidemia	6,99e+07 [1,66e-177–NA]	0,996	---	<i>ns</i>
nadciśnienie	9,0 [0,99– 199,46]	0,075	---	<i>ns</i>

* *ns* – nieistotne (nonsignificant)

Chorzy z ZZSK w analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej wykazywali istotną statystycznie zależność obecności blaszki miażdżycowej od wieku, co potwierdziło się w analizie wieloczynnikowej (tabela 42).

Tabela 42. Wskaźniki obecności blaszki miażdżycowej w tt. szyjnych u chorych na ZZSK oceniane metodą regresji logistycznej

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
wiek	1,19 [1,09–1,33]	0,0006	1,20 [1,09–1,37]	0,001
płeć	0,95 [0,13–4,52]	0,957	---	<i>ns</i>
BMI	0,89 [0,74–1,05]	0,202	---	<i>ns</i>
hsCRP	0,99 [0,96–1,02]	0,626	---	<i>ns</i>
TC	1,01 [0,9987– 1,02]	0,083	---	<i>ns</i>
dyslipidemia	2,95 [0,79– 14,36]	0,132	---	<i>ns</i>
nadciśnienie	2,07 [0,60– 7,38]	0,247	---	<i>ns</i>

W analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej w grupie chorych z ŁZS wykazano znamiennej statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku i nadciśnienia tętniczego, a w analizie wieloczynnikowej potwierdzono ją dla wieku (tabela 43).

Tabela 43. Wskaźniki miażdżycy subklinicznej u chorych na ŁZS oceniane metodą regresji logistycznej

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
wiek	1,18 [1,06–1,38]	0,010	1,37 [2,82–4,21]	0,032
pleć	2,27 [0,44–11,72]	0,319	---	<i>ns</i>
BMI	1,18 [0,95–1,54]	0,148	---	<i>ns</i>
hsCRP	1,04 [0,92–1,19]	0,497	---	<i>ns</i>
TC	1,01 [0,99–1,03]	0,347	---	<i>ns</i>
dyslipidemia	1,63 [0,30–12,89]	0,595	---	<i>ns</i>
nadciśnienie	9,50 [1,78– 64,05]	0,012	---	<i>ns</i>

W analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej w grupie chorych z ZZSK wykazano znamiennej statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, stężenia cholesterolu całkowitego i występowania dyslipidemii. W analizie wieloczynnikowej została ona potwierdzona dla wieku i stężenia cholesterolu całkowitego oraz wystąpiła odwrotna zależność dla nadciśnienia (tabela 44).

Tabela 44. Wskaźniki miażdżycy subklinicznej u chorych na ZZSK oceniane metodą regresji logistycznej

	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
wiek	1,19 [1,10–1,32]	0,0001	1,34 [1,17–1,69]	0,001
pleć	2,29 [0,58–9,87]	0,240	---	<i>ns</i>
BMI	0,98 [0,86–1,11]	0,713	---	<i>ns</i>
hsCRP	0,98 [0,96–1,00]	0,243	---	<i>ns</i>
TC	1,02 [1,01– 1,04]	0,001	1,02 [1,003–1,05]	0,038
dyslipidemia	6,60 [2,14– 23,58]	0,002	---	<i>ns</i>
nadciśnienie	1,86 [0,67– 5,26]	0,236	0,11 [0,01–0,77]	0,043

Podsumowanie wyników dotyczących występowania blaszek miażdżycowych w grupach chorych z SpA: ZZSK, ŁZS; korelacja z parametrami klinicznymi, wybranymi czynnikami ryzyka S-N, zaburzeniami lipidowymi oraz z podziałem na płeć.

1. Obecność blaszek miażdżycowych u chorych z ZZSK wykazuje znamiennej statystycznie korelację z wiekiem i czasem trwania choroby. W grupie tej częściej stosowano ksLMPCh.
2. Obecność blaszek miażdżycowych u mężczyzn z ZZSK istotnie statystycznie koreluje z wiekiem i czasem trwania choroby. Chorzy ci częściej byli leczeni ksLMPCh.
3. Chorzy z ZZSK w analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej wykazywali istotną statystycznie zależność obecności blaszki miażdżycowej od wieku, co potwierdziło się w analizie wieloczynnikowej.
4. Występowanie blaszek miażdżycowych u chorych z ŁZS wykazuje istotną statystycznie zależność od stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów.
5. U mężczyzn z ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych wykazało istotną statystycznie zależność od wskaźnika BMI.
6. W grupie kobiet z ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych wykazywało istotną statystycznie zależność od stężenia cholesterolu całkowitego.
7. Nie wykazano zależności występowania blaszek miażdżycowych u chorych z SpA od wartości wskaźnika aktywności choroby BASDAI ani stężenia białka hsC-reaktywnego oznaczonego jednorazowo.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania miażdżycy subklinicznej w grupach chorych z SpA: ZZSK, ŁZS; korelacja z parametrami klinicznymi, wybranymi czynnikami ryzyka S-N, zaburzeniami lipidowymi oraz z podziałem na płeć.

1. Obecność miażdżycy subklinicznej u chorych z ZZSK koreluje z wiekiem, czasem trwania choroby a także występowaniem dyslipidemii, stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i wartością wskaźnika AI.
2. U mężczyzn z ZZSK obecność miażdżycy subklinicznej wykazywała istotną korelację z wiekiem, czasem trwania choroby i występowaniem dyslipidemii oraz stężeniem cholesterolu całkowitego, LDL-C, non-HDL-C a także wartością wskaźnika aterogenności.
3. W analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej w grupie chorych z ZZSK wykazano znamiennej statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, stężenia cholesterolu całkowitego i występowania dyslipidemii. W analizie wieloczynnikowej została ona potwierdzona dla wieku i stężenia TC oraz wystąpiła odwrotna zależność dla nadciśnienia tętniczego.
4. U chorych z ŁZS występowanie miażdżycy subklinicznej wykazuje istotną statystycznie zależność od wieku i nadciśnienia tętniczego.
5. U mężczyzn z ŁZS wykazano istotną statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, wskaźnika BMI oraz nadciśnienia tętniczego.
6. U kobiet z ŁZS obecność miażdżycy subklinicznej korelowała z wiekiem, stężeniem cholesterolu LDL i non-HDL.
7. W analizie regresji jednoczynnikowej w grupie chorych z ŁZS wykazano znamiennej statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku i nadciśnienia tętniczego, a w analizie wieloczynnikowej potwierdzono ją dla wieku.
8. Nie wykazano zależności występowania miażdżycy subklinicznej u chorych z SpA od wskaźnika aktywności choroby BASDAI, wystąpił trend w kierunku istotności pomiędzy występowaniem miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych w grupie pacjentów z ŁZS a stężeniem białka hsC-reaktywnego.

4.6 Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w modelu SCORE2 i Pol-SCORE

4.6.1 Wartość średnia ryzyka sercowo-naczyniowego w obrębie skali ryzyka oraz rozkład procentowy w zależności od poziomu ryzyka u pacjentów w całej grupie z rozpoznaniem SpA, w podgrupach: z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej

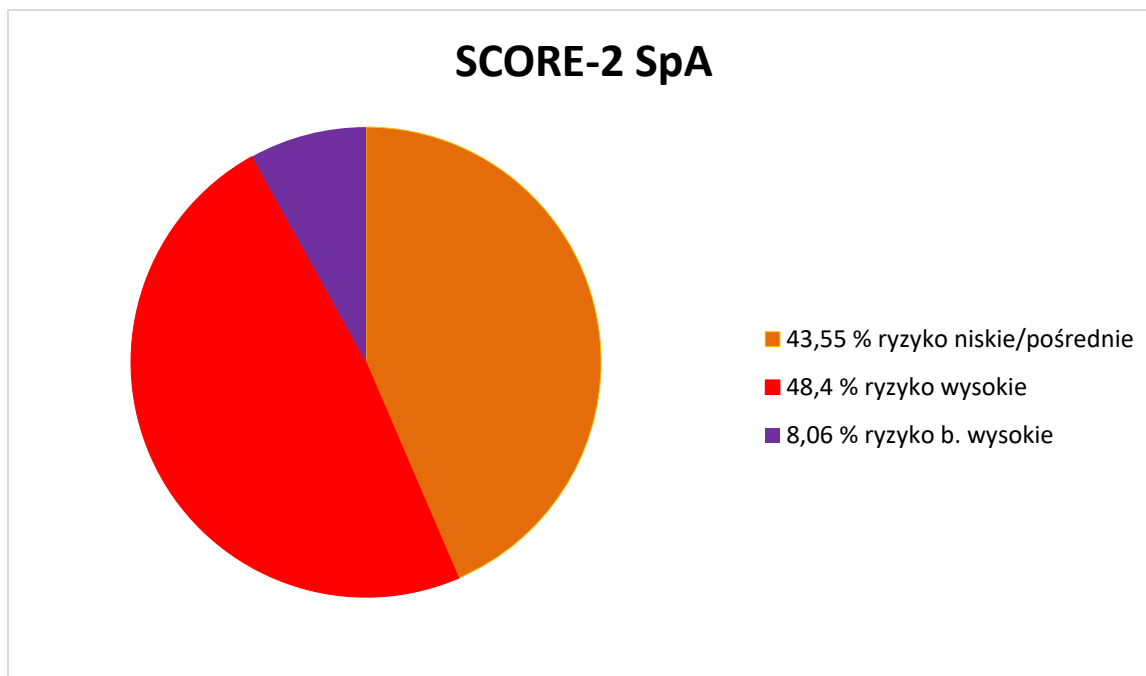
Średni wynik całkowitego ryzyka wg skali SCORE2 dla grupy pacjentów z SpA w wieku 40 - 49 lat wyniósł $2,85\% \pm 1,68$, co przekłada się na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, gdyż mieści się w zakresie $> 2,5 - 7,5\%$.

W grupie wiekowej 50 - 69 średnia arytmetyczna RSN wyniosła $6,18\% \pm 3,09$. Również i ten wynik wskazuje na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (zakres $> 5 - 10\%$).

Średnia arytmetyczna RSN w skali Pol-SCORE dla poddanej ocenie grupy chorych z SpA wyniosła $2,6\% \pm 1,5$, co przekłada się na umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe (zakres 1 - 5%).

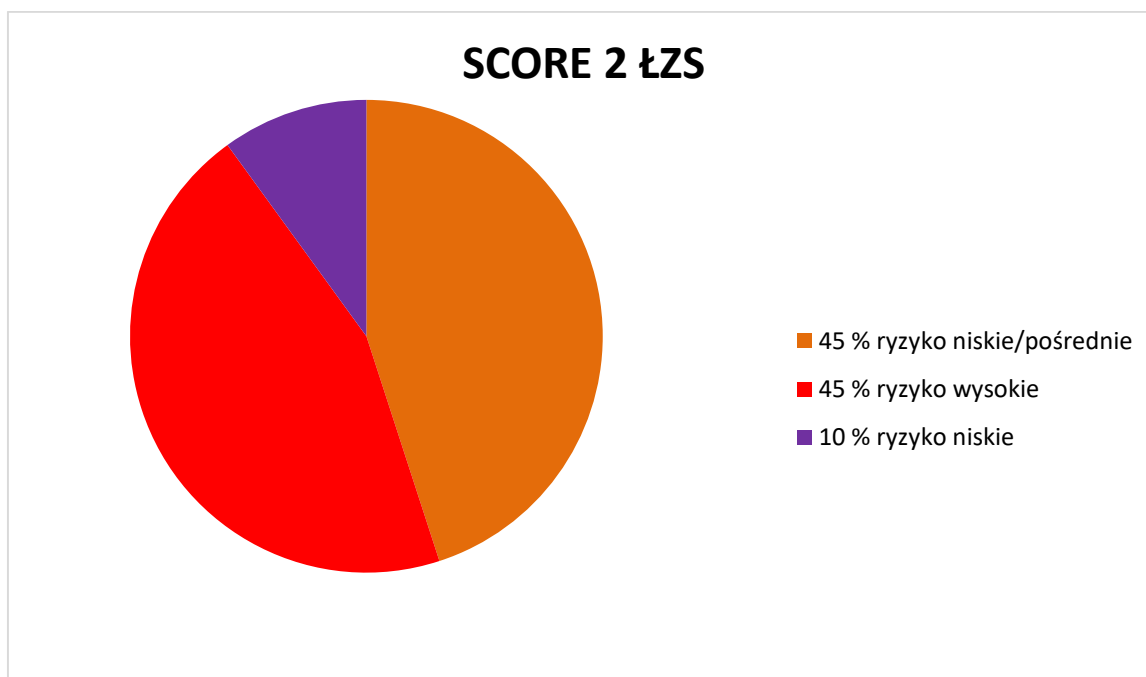
W grupie kontrolnej średnie ryzyko sercowo-naczyniowe w skali SCORE2 w grupie wiekowej 40 - 49 wyniosło $2,32\% \pm 0,67$, co równoznaczne jest z ryzykiem niskim i pośrednim. Natomiast w grupie 50 - 69 lat średnie ryzyko oszacowano na $7,62\% \pm 2,58$, co wskazuje na ryzyko wysokie. W skali Pol-SCORE średni wynik ryzyka S-N w GK został oceniony na $3,57\%$, co świadczy o ryzyku umiarkowanym.

W grupie chorych z SpA ocenionych w skali SCORE2 u $43,55\%$ pacjentów stwierdzono niskie i pośrednie ryzyko sercowo naczyniowe. Ryzyko wysokie oszacowano natomiast u $48,4\%$, a bardzo wysokie u $8,06\%$ chorych (rycina 24).



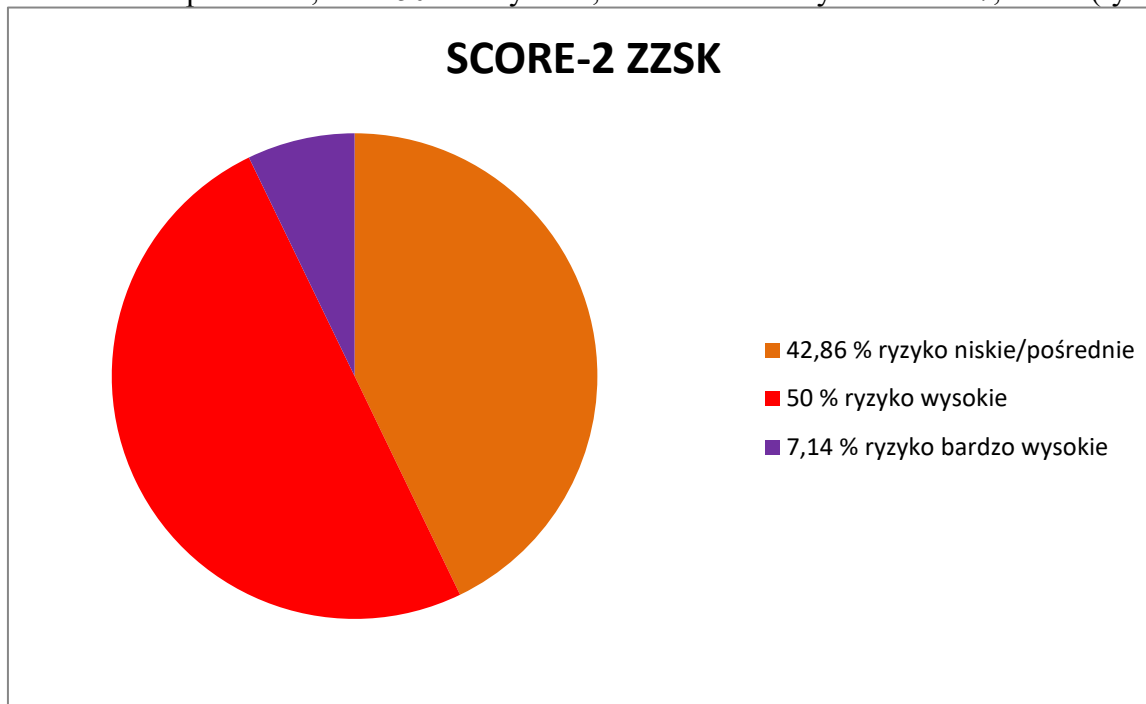
Rycina 24. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z SpA w skali SCORE2

W grupie chorych z ŁZS ocenionych w skali SCORE2 u 45% pacjentów stwierdzono niskie/pośrednie ryzyko sercowo naczyniowe. Ryzyko wysokie oszacowano u 45%, a bardzo wysokie u 10% chorych (rycina 25).



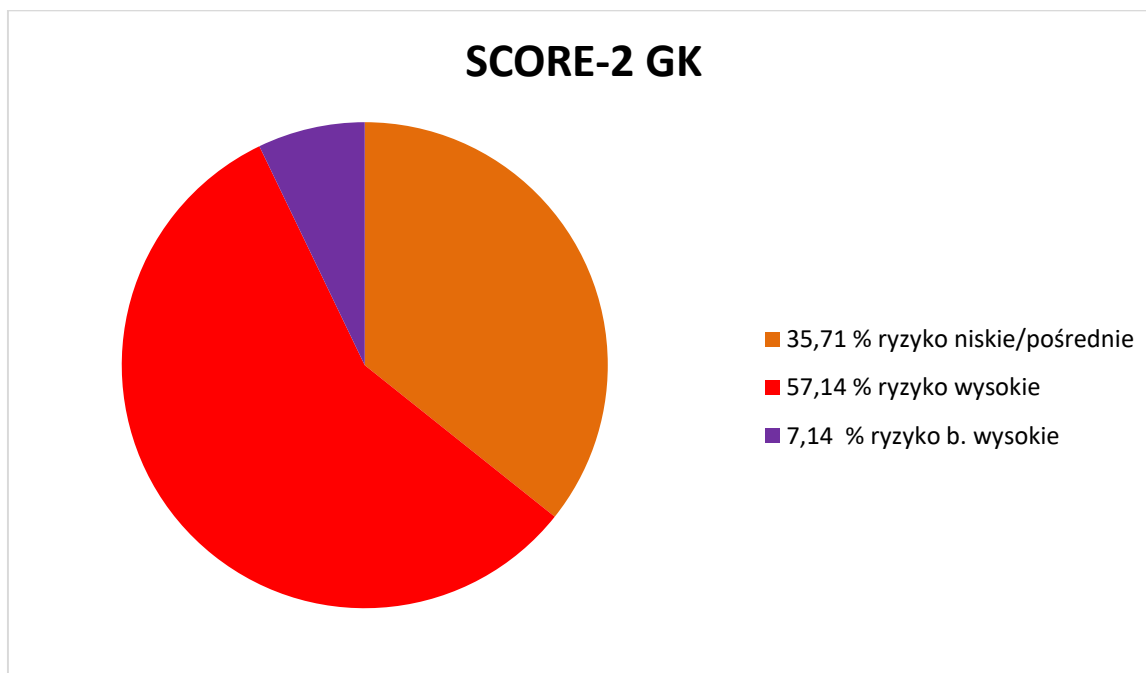
Rycina 25. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ŁZS w skali SCORE2

W grupie chorych z ZZSK ocenionych w skali SCORE2 u 42,86% pacjentów stwierdzono ryzyko niskie lub pośrednie, u 50% wysokie, a bardzo wysokie u 7,14% (rycina 26).



Rycina 26. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ZZSK w skali SCORE2

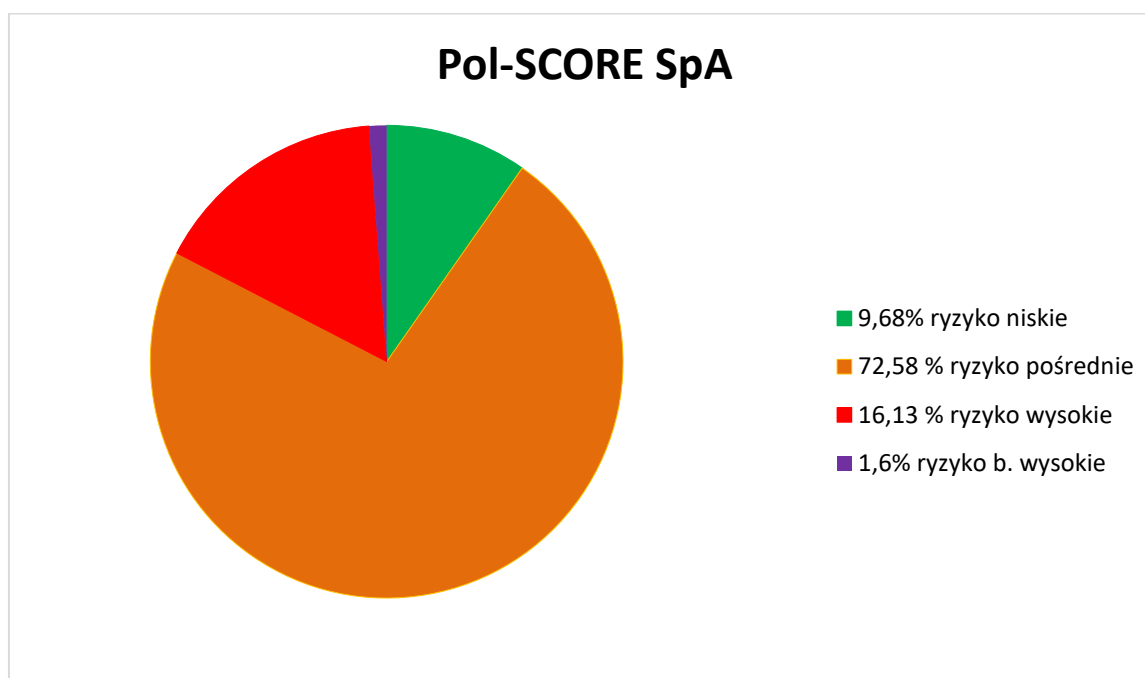
W grupie kontrolnej (GK) ocenionej w skali SCORE2 u 35,71% badanych stwierdzono ryzyko niskie lub pośrednie, u 57,14% wysokie, a bardzo wysokie u 7,14% (ryc.27).



Rycina 27. Ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie kontrolnej w skali SCORE2

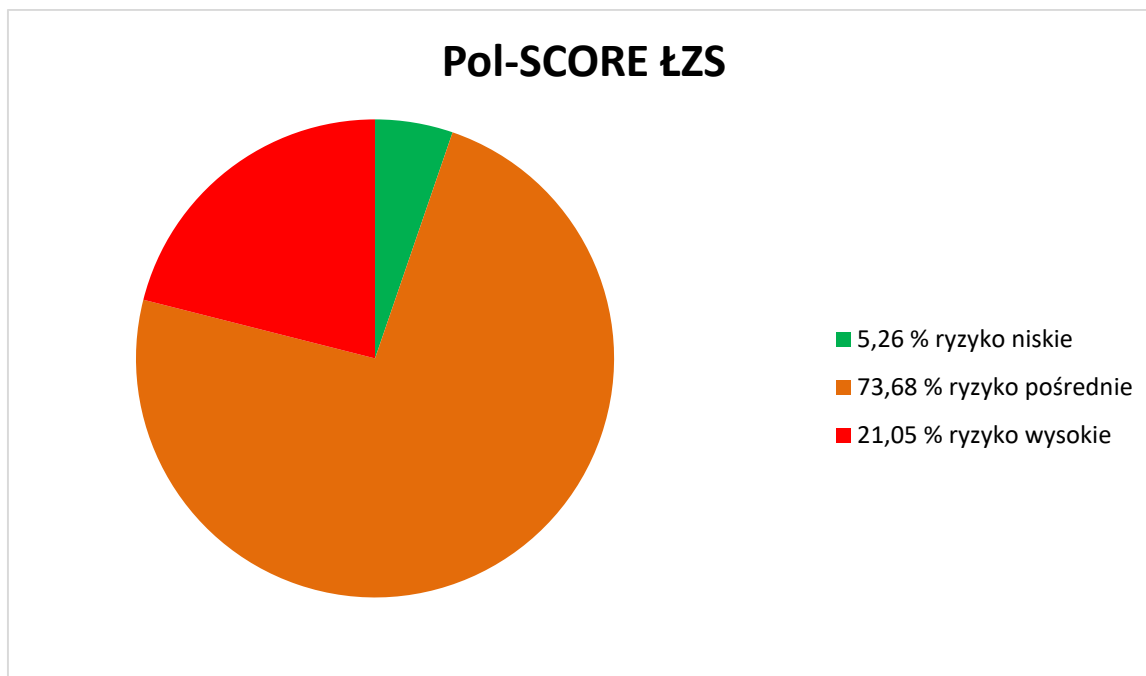
Podsumowując, w skali SCORE2 ryzyko niskie i pośrednie oraz wysokie występowało u chorych z ŁZS jednakowo często (u 45%). W grupie chorych z ZZSK i GK dominowało natomiast ryzyko wysokie (odpowiednio 50% vs 57,14%). Ryzyko bardzo wysokie wystąpiło u 10% pacjentów z ŁZS oraz 7,14% pacjentów z ZZSK i 7,14% w GK.

W grupie chorych z SpA ocenionych w skali Pol-SCORE u 9,68% pacjentów stwierdzono niskie ryzyko sercowo naczyniowe u 72,58% ryzyko pośrednie, a u 16,13% ryzyko wysokie. Natomiast u 1,6% pacjentów oszacowano bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (wykres 28).



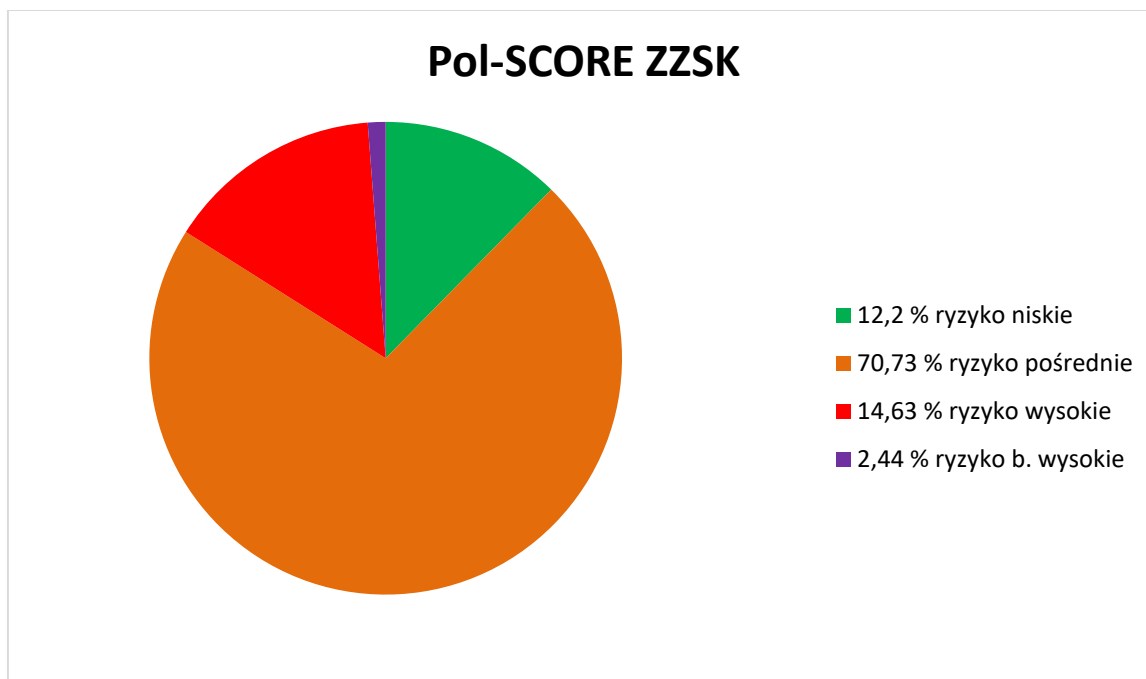
Rycina 28. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z SpA w skali Pol-SCORE

W grupie chorych z ŁZS poddanych ocenie w skali Pol-SCORE u 5,26% chorych stwierdzono ryzyko niskie, u 73,68% ryzyko pośrednie, a wysokie u 21,05% chorych. Nie stwierdzono w tej grupie ryzyka bardzo wysokiego (rycina 29).



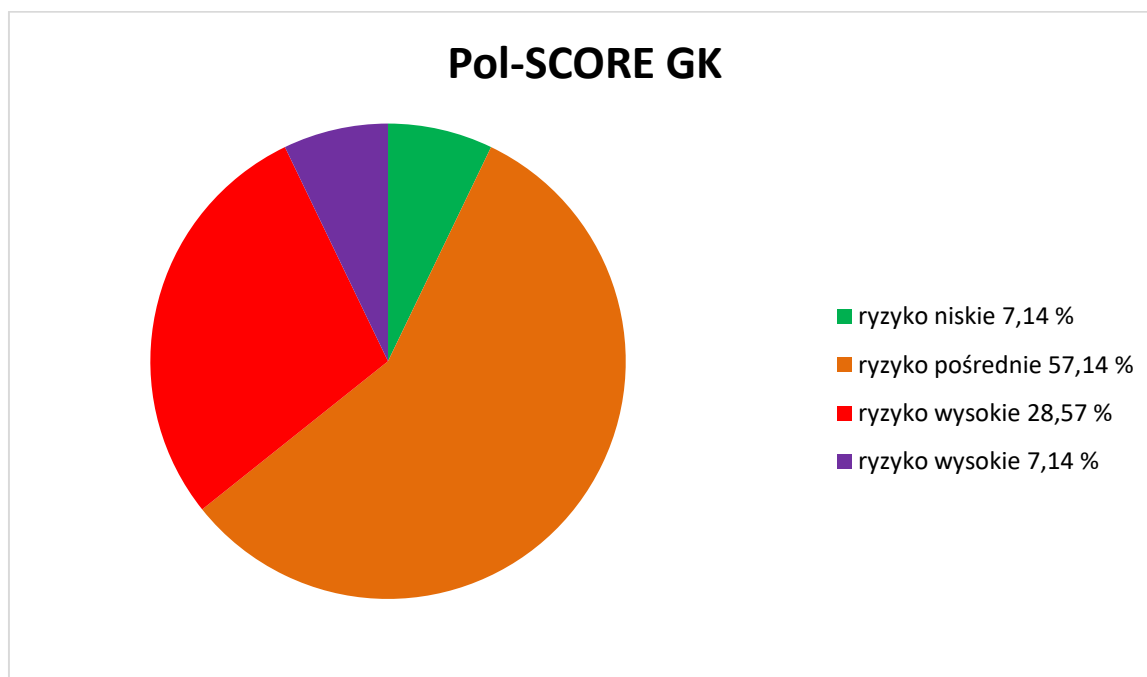
Rycina 29. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ŁZS w skali Pol-SCORE

W grupie chorych z ZZSK poddanych ocenie w skali Pol-SCORE u 12,2% chorych stwierdzono ryzyko niskie, pośrednie u 70,73% pacjentów, wysokie u 14,63%, a bardzo wysokie u 2,44% chorych, (rycina 30).



Rycina 30. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ZZSK w skali Pol-SCORE

W grupie kontrolnej ocenionej w skali Pol-SCORE u 7,14% badanych stwierdzono ryzyko niskie, u 57,14% ryzyko pośrednie, u 28,57% ryzyko wysokie, a u 7,14% ryzyko bardzo wysokie (rycina 31).



Rycina 31. Ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów z grupy kontrolnej w skali Pol-SCORE

Podsumowując, w skali Pol-SCORE większość pacjentów została zaliczona do grupy ryzyka pośredniego (73,68% w ŁZS, 70,73% w ZZSK oraz 57,14% w GK). Do grupy ryzyka bardzo wysokiego zakwalifikowano wyłącznie pacjentów z ZZSK i GK – odpowiednio 2,44% i 7,14%.

4.6.2 Reklasyfikacja chorych z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

W grupie SpA w skali Pol-SCORE u 79% chorych wystąpiło niskie i pośrednie ryzyko S-N, a u 21% ryzyko wysokie i bardzo wysokie. W skali SCORE2 u 43,54% pacjentów oszacowano poziom ryzyka jako niski i pośredni, a u 56,46% jako wysoki i bardzo wysoki. Oznacza to, że 44,89% pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według Pol-SCORE zostanie przeniesionych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem SCORE2 (tabela 45).

Tabela 45. Reklasyfikacja chorych z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w populacji SpA	Skala Pol-SCORE (N=62)	Skala SCORE2 (N=62)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	79% (49/62)	43,54% (27/62)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	21% (13/62)	56,46% (35/62)

W grupie mężczyzn z SpA w skali Pol-SCORE 76,1% chorych zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 23,9% do grupy wysokiego i bardzo wysokiego RSN. W skali SCORE2 u 36,95% pacjentów skalkulowano poziom ryzyka jako niski i pośredni, a u 63,05% jako wysoki i bardzo wysoki. W związku z tym w grupie mężczyzn z SpA 51,42% pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według Pol-SCORE zostanie przeniesionych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem SCORE2 (tabela 46).

Tabela 46. Reklasyfikacja mężczyzn z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka u mężczyzn z SpA	Skala Pol-SCORE (N=46)	Skala SCORE2 (N=46)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	76,1% (35/46)	36,95% (17/46)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	23,9% (11/46)	63,05% (29/46)

W grupie kobiet z SpA w skali Pol-SCORE 87,5% pacjentek zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 12,5% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 62,5% pacjentek osiągnęło poziom ryzyka niski i pośredni, a 37,5% poziom ryzyka wysoki i bardzo wysoki. Powoduje to przeniesienie 28,57% kobiet z SpA z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według Pol-SCORE do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 47).

Tabela 47. Reklasyfikacja kobiet z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka u kobiet z SpA	Skala Pol-SCORE (N=16)	Skala SCORE2 (N=16)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	87,5% (14/16)	62,5% (10/16)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	12,5% (2/16)	37,5% (6/16)

W grupie chorych z ŁZS w skali Pol-SCORE 75% pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 25% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 45% pacjentów określono poziom ryzyka jako niski i pośredni, a u 55% jako wysoki i bardzo wysoki. Wobec tego 40% chorych z ŁZS z grupy niskiego i pośredniego ryzyka oszacowanego według Pol-SCORE zostanie włączone do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE 2 (tabela 48).

Tabela 48. Reklasyfikacja chorych z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ŁZS	Skala Pol-SCORE (N=20)	Skala SCORE2 (N=20)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	75% (15/20)	45% (9/20)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	25% (5/20)	55% (11/20)

W grupie mężczyzn z ŁZS w skali Pol-SCORE 71,43% pacjentów zostało zakwalifikowanych do niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 28,57% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 42,87% pacjentów wyliczono niski i pośredni poziom ryzyka S-N, a u 57,14% poziom wysoki i bardzo wysoki. A zatem 40% mężczyzn z ŁZS z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według Pol-SCORE zostanie włączonych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 49).

Tabela 49. Reklasyfikacja mężczyzn z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019(Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ŁZS u mężczyzn	Skala Pol-SCORE (N=14)	Skala SCORE2 (N=14)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	71,43% (10/14)	42,87% (6/14)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	28,57% (4/14)	57,14% (8/14)

W grupie kobiet z ŁZS w skali Pol-SCORE 83,33% pacjentek zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 16,66% do ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 50% pacjentek oszacowano poziom ryzyka niski i pośredni oraz u 50% poziom wysoki i bardzo wysoki. Oznacza to, że 40% kobiet z ŁZS z grupy niskiego i pośredniego ryzyka określonego według Pol-SCORE zostanie włączone do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 50).

Tabela 50. Reklasyfikacja kobiet z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019(Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ŁZS u kobiet	Skala Pol-SCORE (N=6)	Skala SCORE2 (N=6)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	83,33% (5/6)	50% (3/6)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	16,66% (1/6)	50% (3/6)

Wśród chorych z ZZSK w skali Pol-SCORE 80,95% pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 19,05% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 42,86% pacjentów z ZZSK osiągnęło poziom ryzyka niski i pośredni, a 57,14% poziom ryzyka wysoki i bardzo wysoki. Wobec tego 47,05% chorych z ZZSK z niskim i pośrednim ryzykiem oszacowanym według Pol-SCORE zostanie włączonych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 51).

Tabela 51. Reklasyfikacja chorych z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ZZSK	Skala Pol-SCORE (N=42)	Skala SCORE2 (N=42)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	80,95% (34/42)	42,86% (20/42)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	19,05% (8/42)	57,14% (24/42)

Wśród mężczyzn z ZZSK w skali Pol-SCORE 78,12% pacjentów zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 21,87% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 34,37% pacjentów z ZZSK stwierdzono niski i pośredni poziom ryzyka S-N, a u 65,62% wysoki i bardzo wysoki. W związku z tym 48% mężczyzn z ZZSK z grupy niskiego i pośredniego ryzyka szacowanego według Pol-SCORE zostanie włączonych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 52).

Tabela 52. Reklasyfikacja mężczyzn z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ZZSK u mężczyzn	Skala Pol-SCORE (N=32)	Skala SCORE2 (N=32)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	78,12% (25/32)	34,37% (11 /32)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	21,87% (9/32)	65,62% (21/32)

W grupie kobiet z ZZSK w skali Pol-SCORE 90% pacjentek zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 10% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 70% pacjentek oszacowano ryzyko niskie i pośrednie, a u 30% ryzyko wysokie i bardzo wysokie. Oznacza to, że 22% kobiet z ZZSK z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według Pol-SCORE zostanie włączone do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 53).

Tabela 53. Reklasyfikacja kobiet z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w ZZSK u kobiet	Skala Pol-SCORE (N=10)	Skala SCORE2 N(=10)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	90% (9/10)	70% (7/10)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	10% (1/10)	30% (3/10)

W grupie kontrolnej w skali Pol-SCORE 64,28% osób zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N, a 35,71% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 35,71% badanych z grupy kontrolnej oceniono poziom ryzyka jako niskie i pośrednie, a u 64,28% jako ryzyko wysokie i bardzo wysokie. Wobec tego 44,44% osób z niskim i pośrednim ryzykiem wyliczonym według Pol-SCORE zostanie przeniesione do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 54).

Tabela 54. Reklasyfikacja badanych w grupie kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w grupie kontrolnej	Skala Pol-SCORE (N=14)	Skala SCORE2 (N=14)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	64,28% (9/14)	35,71% (5/14)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	35,71% (5/14)	64,28% (9/14)

W grupie kontrolnej w skali Pol-SCORE 50% mężczyzn zostało zakwalifikowanych do niskiego i pośredniego ryzyka S-N oraz 50% do grupy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego. W skali SCORE2 u 20% mężczyzn z GK skalkulowano ryzyko jako niskie i pośrednie, a u 80% wykazano poziom ryzyka wysoki i bardzo wysoki. W związku z tym 60 % mężczyzn z niskim i pośrednim ryzykiem według Pol-SCORE zostanie włączonych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 55).

Tabela 55. Reklasyfikacja mężczyzn z grupy kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w grupie kontrolnej u mężczyzn	Skala Pol-SCORE (N=10)	Skala SCORE2 (N=10)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	50% (5/10)	20% (2/10)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	50% (5/10))	80 % (8/10)

W grupie kontrolnej w skali Pol-SCORE 100% kobiet zostało zakwalifikowanych do grupy niskiego i pośredniego ryzyka S-N. W skali SCORE2 u 75% kobiet oceniono poziom ryzyka jako niski i pośredni, a u 25% wykazano ryzyko wysokie i bardzo wysokie. Powoduje to przeniesienie 25 % kobiet z grupy kontrolnej z niskim i pośrednim ryzykiem szacowanym według Pol-SCORE do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem ryzyka SCORE2 (tabela 56).

Tabela 56. Reklasyfikacja kobiet z grupy kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)

Kategorie ryzyka w grupie kontrolnej u kobiet	Skala Pol-SCORE (N=4)	Skala SCORE2 (N=4)
Niskie i pośrednie ryzyko sercowo-naczyniowe	100% (4/4)	75% (3/4)
Wysokie i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe	0% (0/4)	25% (1/4)

Odsetek przeklasyfikowanych pacjentów z niskim i pośrednim ryzykiem szacowanym zgodnie z modelem Pol-SCORE do grup wysokiego i bardzo wysokiego w skali SCORE2 ryzyka był podobny w całej grupie chorych z SpA oraz w podgrupach z ZZSK, ŁZS i u badanych z GK. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów a grupą kontrolną (tabela 57).

Tabela 57. Porównanie odsetka reklasyfikowanych chorych z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej

Grupa badana	Chorzy z SpA (N=49)	Chorzy z ZZSK (N=34)	Chorzy z ŁZS (N=15)	Grupa kontrolna (N=9)
% reklasyfikacji	44,89% (22/49)	47,05% (16/34)	40 % (4/14)	44,44% (4/9)
Wartość p (w stosunku do grupy kontrolnej)	1,000	1,000	0,678	---

Odsetek reklasyfikowanych mężczyzn z klasy niskiego i pośredniego ryzyka do grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka był najniższy w grupie z ŁZS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów a grupą kontrolną (tabela 58).

Tabela 58. Porównanie odsetka reklasyfikowanych mężczyzn z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej

Grupa badana	Mężczyźni z SpA(N=35)	Mężczyźni z ZZSK(N=25)	Mężczyźni z ŁZS (N=10)	Mężczyźni z grupy kontrolnej (N=5)
% reklasyfikacji	51,42% (18/35)	48,00% (12/25)	40,00% (4/10)	60,00% (3/5)
Wartość p (w stosunku do grupy kontrolnej)	1,000	1,000	0,608	---

Odsetek przeklasyfikowanych kobiet z klasy niskiego i pośredniego ryzyka do poziomu wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka był największy w grupie kobiet z ŁZS. Nie było statystycznie istotnych różnic pomiędzy odsetkiem przeklasyfikowanych kobiet z SpA, ZZSK i ŁZS oraz w grupie kontrolnej (tabela 59).

Tabela 59. Porównanie odsetka reklasyfikowanych kobiet z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej

Grupa badana	Kobiety z SpA (N=14)	Kobiety z ZZSK (N=9)	Kobiety z ŁZS (N=5)	Kobiety z grupy kontrolnej (N=4)
% reklasyfikacji	28,57% (4/14)	22,2% (2/9)	40% (2/5)	25% (1/4)
Wartość p (w stosunku do grupy kontrolnej)	1,000	1,000	0,340	---

4.6.3 Reklasyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach chorych z ŁZS i ZZSK w skali Pol-SCORE po zastosowaniu mnożnika 1.5 oraz na podstawie obecności blaszki miażdżycowej

Grupa chorych z ŁZS

W grupie chorych z ŁZS (n = 20) w wieku ≥ 40 lat u 4-ech pacjentów (20% chorych) stwierdzono blaszki miażdżycowe. Łączne występowanie pogrubiałego kompleksu intima-media $\geq 0,9$ mm i blaszki miażdżycowej stwierdzono natomiast u 9 chorych, tj. 45%.

Wstępna ocena poziomu RSN zgodna z modelem Pol-SCORE nie wskazała żadnych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem S-N. Zastosowanie względem skali Pol-SCORE mnożnika 1.5 spowodowało natomiast przesunięcie trzech chorych z ŁZS do grupy bardzo wysokiego ryzyka S-N. W badaniu usg tętnic szyjnych nie stwierdzono u tych pacjentów obecności blaszek miażdżycowych, natomiast u dwóch z nich występowało pogrubienie kompleksu cIMT, a jeden pacjent miał prawidłowy obraz tętnic szyjnych. Ponowne wskazanie do reklasyfikacji objęło 23,5% pozostałych chorych z tej grupy.

Grupa chorych z ZZSK

W grupie pacjentów z ZZSK ($n = 42$) ≥ 40 roku życia blaszki miażdżycowe wystąpiły u 13 chorych, co stanowi 30,95% pacjentów. Łączne występowanie cIMT $\geq 0,9$ mm z/lub obecnością blaszek miażdżycowych wystąpiło u 27 chorych, co stanowi 64,28% pacjentów. W skali Pol-SCORE tylko jeden chory (2,44%) został zakwalifikowany do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i potwierdzono u niego obecność blaszki miażdżycowej. Zatem 12 pacjentów (29,26%) wymagało reklasyfikacji do ryzyka bardzo wysokiego. W grupie tej pięciu chorych miało wstępnie wykazane wysokie ryzyko S-N oraz siedmiu pacjentów miało ryzyko pośrednie. Wobec tego w grupie ryzyka wysokiego 71,42% chorych wymagało reklasyfikacji do ryzyka bardzo wysokiego, a w grupie ryzyka pośredniego było to 24,13% pacjentów. Po zastosowaniu mnożnika 1.5 wzrost ryzyka S-N do poziomu bardzo wysokiego wystąpił tylko u jednego dodatkowego pacjenta. Po tej modyfikacji nadal 11 pacjentów wymagało zmiany poziomu ryzyka do bardzo wysokiego, co było zgodne z występowaniem u nich blaszek miażdżycowych.

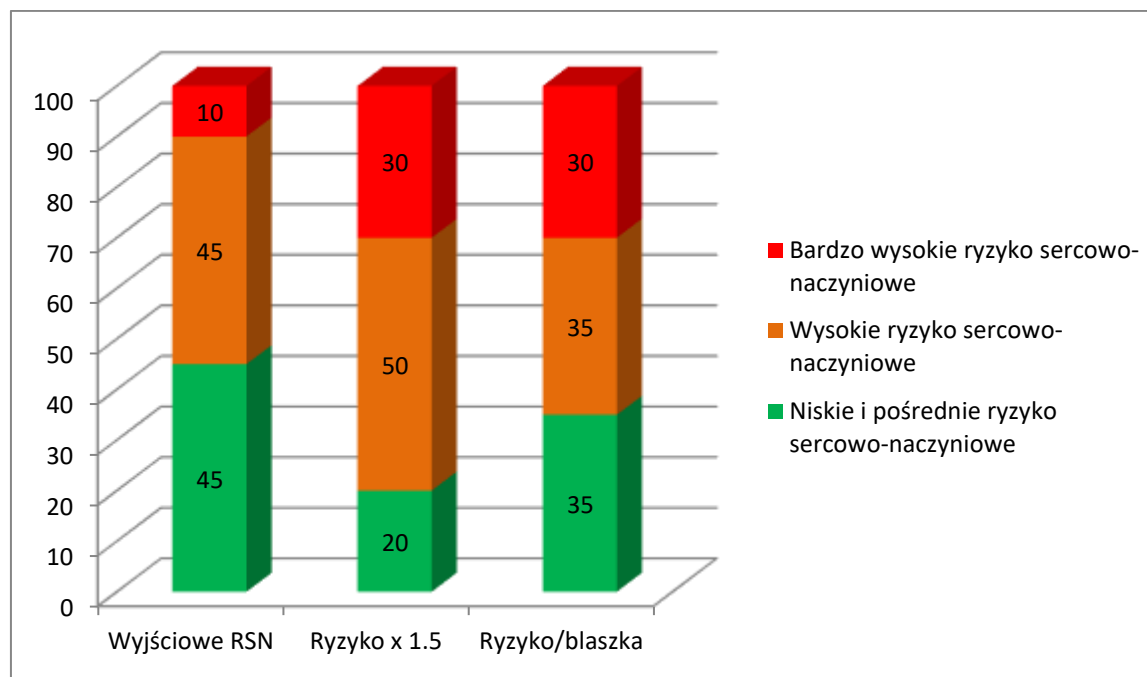
Większość pacjentów z SpA w skali Pol-SCORE uzyskuje stopień ryzyka S-N pośredni, co nie odpowiada rzeczywistemu ryzyku sercowo-naczyniowemu. Zastosowanie mnożnika 1.5 w skali Pol-SCORE, tylko nieznacznie zwiększa liczbę pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem S-N, a zatem nadal większość chorych z obecnymi blaszkami w tt. szyjnych pozostaje z niedoszacowanym RSN.

4.6.4 Reklasyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w grupach chorych z ŁZS i ZZSK w skali SCORE2 po zastosowaniu mnożnika 1.5 oraz na podstawie obecności blaszki miażdżycowej, graficzne przedstawienie wyników

Grupa chorych z ŁZS oceniona w skali SCORE2 liczyła 20 osób ≥ 40 lat r.ż. U 4-ech pacjentów (20% chorych) stwierdzono blaszki miażdżycowe.

Wyjściowa ocena ryzyka S-N u chorych z ŁZS w skali SCORE-2 dała następujące wyniki:

- ryzyko niskie i pośrednie (n = 9) – 45%, ryzyko wysokie (n = 9) – 45% , ryzyko bardzo wysokie (n = 2) – 10%;
- po zastosowaniu mnożnika 1.5: ryzyko niskie i pośrednie (n = 4) – 20%, ryzyko wysokie (n = 10) – 50%, ryzyko bardzo wysokie (n = 6) – 30%;
- po ocenie blaszki miażdżycowej: ryzyko niskie i pośrednie (n = 7) – 35%, ryzyko wysokie (n = 7) – 35%, ryzyko bardzo wysokie (n = 6) – 30% (rycina 32).



Rycina 32. Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z ŁZS: ocena wstępna z zastosowaniem skali SCORE2, reklasyfikacja z użyciem mnożnika 1.5 oraz po stwierdzeniu w badaniu usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej

Wstępna ocena grupy chorych z ŁZS ≥ 40 r.ż. pokazała, że pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem S-N stanowili 45% tej grupy, z wysokim 45%, natomiast ryzyko bardzo wysokie występowało u 10%. W grupie bardzo wysokiego ryzyka (dwóch chorych) nie wykazano obecności blaszki miażdżycowej: u jednego obecne było pogrubienie cIMT $\geq 0,9$ mm, natomiast u drugiego obraz tętnic szyjnych był prawidłowy. Po modyfikacji wartości wyliczonego poziomu RSN mnożnikiem 1.5 dodatkowo u czterech chorych oszacowano bardzo wysoki stopień ryzyka, przy czym u dwóch z nich potwierdzono obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych, a u dwóch pozostałych zobrazowano pogrubienie cIMT $\geq 0,9$ mm. Z całej grupy ŁZS nadal pozostawały dwie osoby (11,11%) wymagające reklasyfikacji do grupy bardzo wysokiego poziomu ryzyka. Zastosowanie mnożnika 1.5 w skali SCORE2, zwiększa zatem odsetek pacjentów o bardzo wysokim ryzyku S-N, jednak nadal pozostają pacjenci z obecnymi blaszkami miażdżycowymi, którzy nie uzyskali takiego poziomu ryzyka.

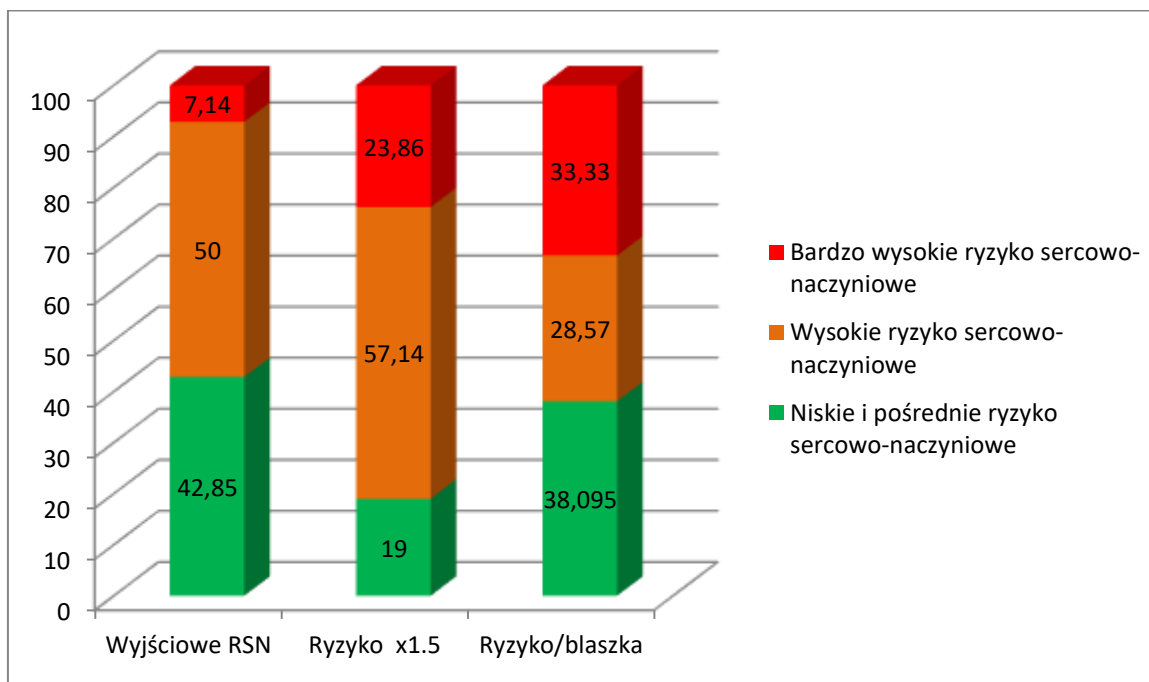
Po ostatecznej weryfikacji RSN na podstawie obecności blaszki miażdżycowej do grupy chorych o bardzo wysokim ryzyku zakwalifikowano 30% pacjentów (6-ciu chorych: 4-ech z obecną blaszką miażdżycową oraz 2-óch wstępnie zakwalifikowanych do III kategorii ryzyka SCORE2, z których u jednej stwierdzono cIMT $\geq 0,9$ mm, a u drugiej tętnice szyjne były prawidłowe).

U chorych z ŁZS bardzo wysokie RSN identyfikowane jest częściej u pacjentów z obecnością pogrubiałego kompleksu intima-media jako wcześniejszego stadium rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, który to parametr według najnowszych wytycznych nie może być uznany za modyfikator ryzyka sercowo-naczyniowego, ale prezentowane badanie wskazuje na konieczność dalszych badań w zakresie znaczenia wartości cIMT jako modyfikatora ryzyka sercowo-naczyniowego.

Grupa chorych z ZZSK oceniona w skali SCORE2 liczyła 42 osoby ≥ 40 r. ż. Blaszkami miażdżycowymi wystąpiły u 13 chorych, co stanowi 30,95% pacjentów. Wyjściowa ocena ryzyka S-N u chorych z ZZSK dała następujące wyniki:

- ryzyko niskie i pośrednie (n = 18) – 42,86%, ryzyko wysokie (n = 21) – 50%, ryzyko bardzo wysokie (n = 3) – 7,14% (w grupie bardzo wysokiego ryzyka S-N u dwóch pacjentów występowały blaszki miażdżycowe, a jeden pacjent miał pogrubiałą cIMT $\geq 0,9$ mm);

- po użyciu mnożnika 1.5: ryzyko niskie i pośrednie (n = 8) – 19%, ryzyko wysokie (n = 24) – 57,14%, ryzyko bardzo wysokie (n = 10) – 23,86%
- po wykryciu blaszki miażdżycowej: ryzyko niskie i pośrednie (n = 16) – 38,09%, ryzyko wysokie (n = 12) – 28,57%, ryzyko bardzo wysokie (n = 14) – 33,33% (rycina 33).



Rycina 33. Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z ZZSK: ocena wstępna z zastosowaniem skali SCORE2, reklasyfikacja z użyciem mnożnika 1.5 oraz po stwierdzeniu w badaniu usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej

W skali SCORE2 bardzo wysokie ryzyko sercowo naczyniowe stwierdzono wstępnie u trzech pacjentów z ZZSK (7,14%). Dwóch z nich miało w usg tt. szyjnych potwierdzoną blaszkę miażdżycową, a jeden pogrubiały cIMT $\geq 0,9$ mm. Po wstępnej ocenie 11 pacjentów (27,5%) wymagało zmiany poziomu RSN na bardzo wysokie. W grupie tej 9-ciu pacjentów miało wyjściowo ryzyko wysokie, a 2-óch pacjentów miało ryzyko niskie/pośrednie. A zatem z grupy wysokiego ryzyka 50% pacjentów zostało przekwalifikowanych do ryzyka bardzo wysokiego, a z grupy niskiego i pośredniego ryzyka było to 10% chorych.

Zastosowanie mnożnika 1.5 w skali SCORE2 skutkowało przesunięciem 7-miu chorych z grupy ryzyka wysokiego do grupy ryzyka bardzo wysokiego, ale tylko u 4-ech z nich potwierdzono

obecność blaszek miażdżycowych (60%). Trzy osoby z tej grupy miały natomiast pogrubiały kompleks cIMT (30%), a u jednej stwierdzono prawidłowy obraz tętnic szyjnych (10%).

Po tej modyfikacji nadal 7-miu pacjentów pozostawało z niedoszacowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (20% chorych z ZZSK).

Po ostatecznie weryfikacji RSN na podstawie obecności blaszki miażdżycowej do grupy chorych o bardzo wysokim ryzyku zakwalifikowano 33,33% pacjentów z ZZSK (14 osób: u 13-stu z nich obecne były blaszki miażdżycowe, jeden chory został wstępnie zakwalifikowany w skali SCORE2 do bardzo wysokiego RSN, a w usg tętnic szyjnych stwierdzono pogrubiały cIMT $\geq 0,9$ mm).

Mnożnik 1.5 zastosowany w przypadku oceny ryzyka S-N w skali SCORE2 częściej niż w skali Pol-SCORE zwiększa odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale nadal pozostają pacjenci wymagający reklasyfikacji w oparciu o wykazanie blaszek miażdżycowych w ultrasonograficznej ocenie tętnic szyjnych. Zastosowanie mnożnika 1.5 jest zalecane w ostatnich wytycznych prewencji sercowo-naczyniowej dla chorych z rozpoznaniem RZS (klasa zaleceń IIa), co należy rozważyć również u chorych z SpA. Nie wyklucza to konieczności weryfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu obrazowym –tj. oceny pod kątem obecności blaszek miażdżycowych w usg tętnic szyjnych.

4.6.5 Krzywe ROC dla skali ryzyka SCORE2 i Pol-SCORE w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej i miażdży subklinicznej u chorych z SpA

Do analizy zostali włączeni wszyscy pacjenci z ŁZS i ZZSK ≥ 40 r.ż. AUC (ang. *area under the curve*) oznacza pole pod krzywą – im wyższa jego wartość, tym lepiej dany model przewiduje badane zjawisko (w tym przypadku występowanie blaszek miażdżycowych). Na krzywych można też odnaleźć najlepsze pod względem przewidywania obecności blaszek miażdżycowych punkty odcięcia dla każdej ze skali.

Wykresy krzywych ROC – czułość i swoistość skal ryzyka w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej

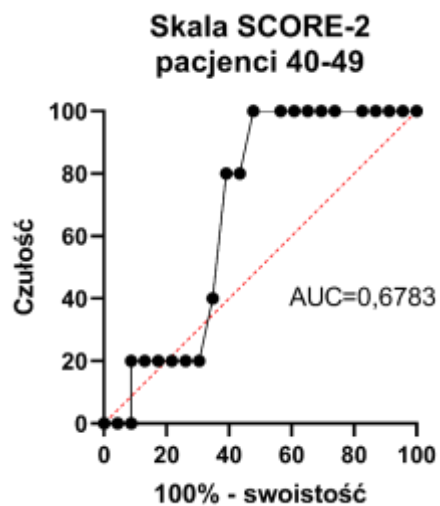
Czułość i swoistość skali ryzyka sercowo-naczyniowego w przewidywaniu wystąpienia blaszki miażdżycowej obliczona została na podstawie krzywych ROC z wyznaczeniem wskaźnika Youdena.

Dla określonych poziomów ryzyka o charakterze skokowym wartości odcinające ustalono na podstawie analizy krzywych ROC. Dla skali SCORE2 - punktem odcięcia w grupie pacjentów 40 - 49 lat jest poziom RSN oceniony jako 2,3%. Jest to wartość, dla której indeks Youdena jest maksymalny, czułość wynosi 100 %, swoistości 52,17 %, a AUC osiąga wielkość 0,6783. Oznacza to, że poziom ryzyka o wartości powyżej 2,3 % można uznać za względnie wiarygodny predyktor obecności blaszki miażdżycowej w tej grupie chorych. .

W grupie wiekowej 50-69 lat punktem odcięcia jest wartość ryzyka 4% (czułość – 91,67%, swoistość – 42,86%). W skali Pol-SCORE za punkt odcięcia dla obecności blaszki miażdżycowej wyznaczono RSN o wartości 3,5% (czułość – 41,18%, swoistość – 82,22%) (ryciny 34, 35, 36, tabela 60). Dane te wskazują na wysoką czułość ale niską swoistość skali SCORE2 oraz większą swoistość przy niskiej czułości skali Pol-SCORE w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej.

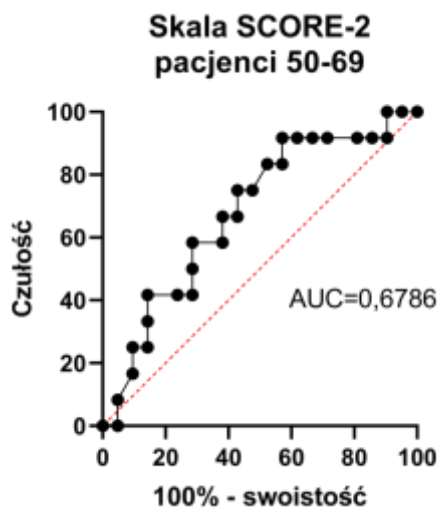
Wartości punktów odcięcia mogą posłużyć za wskazanie do wykonania badań ultrasonograficznych tętnic szyjnych celem weryfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu zwiększonego prawdopodobieństwa obecności blaszki miażdżycowej.

Rozpoznanie bezobjawowej miażdżycy zmienia poziom ryzyka sercowo-naczyniowego na bardzo wysoki i jest wskazaniem do wprowadzenia leków hipolipemizujących w celu obniżenia stężenia cholesterolu LDL do < 55 mg/dl oraz non-HDL do 85 mg/dl, co ma skutkować w przyszłości redukcją częstości wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.



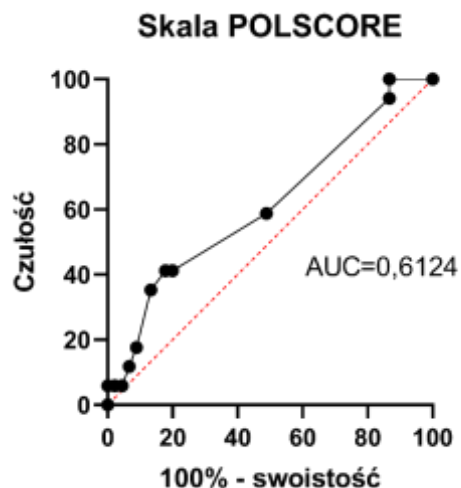
Rycina 34. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA w wieku 40 - 49 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych

Index Youdena 0,521: proponowany punkt odcięcia > 2,3%; czułość 100%; swoistość 52,17%



Rycina 35. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA w wieku 50 - 69 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych

Index Youdena 0,3453: proponowany punkt odcięcia > 4,0%, czułość 91,67%; swoistość 42,86%



Rycina 36. Krzywa ROC dla skali Pol-SCORE u pacjentów z SpA wieku 40 - 65 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych

Index Youdena 0,2340: proponowany punkt odcięcia > 3,5%; czułość 41,18%, swoistość 82,22%

Na podstawie wartości AUC można wnioskować, że modele ryzyka SCORE2 nieco lepiej przewidują występowanie blaszki miażdżycowej od skali Pol-SCORE w grupie chorych z SpA. Nie wykazano jednak różnic znamiennej statystycznie wartości AUC pomiędzy skalą Pol-SCORE a SCORE2 w grupie 40 - 49 lat i 50 - 69 lat (tabela 60 i 61).

Tabela 60. Skale ryzyka sercowo naczyniowego u pacjentów z SpA w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej: AUC, indeks Youdena, punkt odcięcia, czułość i swoistość

Ocena dla obecności blaszek miażdżycowych	Skala SCORE2 wiek 40-49 lat	Skala SCORE2 wiek 50-69 lat	Skala Pol-SCORE wiek 40-65 lat
AUC	0,6783	0,6786	0,6124
wskaźnik Youdena	0,5217	0,3453	0,2340
czułość (%)	100	91,67	41,18
swoistość (%)	52,17	42,86	82,22 %
punkt odcięcia	2,3%	4%	3,5%

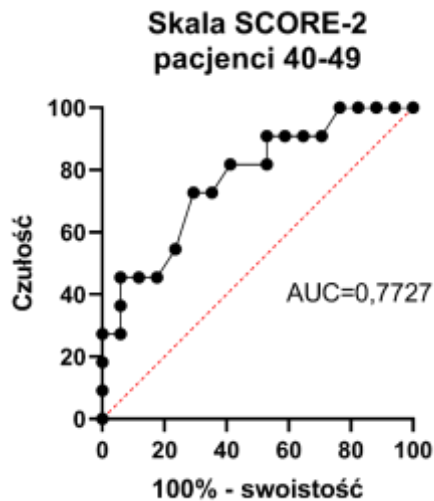
Tabela 61. Porównanie wartości AUC krzywych ROC dla skali Pol-SCORE i SCORE2 w SpA - przewidywanie obecności blaszki miażdżycowej

Błaszka miażdżycowa u chorych z SpA		Porównanie wartości AUC Pol-SCORE vs AUC SCORE2 w zakresie przewidywania obecności blaszki miażdżycowej
Wartość AUC w Pol-SCORE	0,6124	
Wartość AUC w SCORE2 dla grupy wiekowej 40-49 lat	0,6783	Pol-SCORE vs SCORE2 40-49, p =0.6136
Wartość AUC w SCORE2 dla grupy wiekowej 50-69 lat	0,6786	Pol-SCORE vs SCORE2 50-69, p =0,6016

Wykresy krzywych ROC – czułość i swoistość skal ryzyka w przewidywaniu obecności miażdżycy subklinicznej

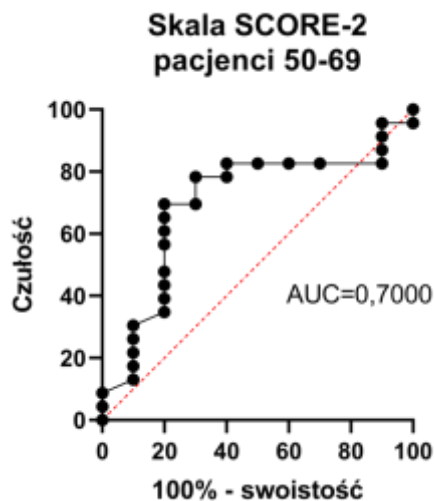
Czułość i swoistość skali ryzyka sercowo-naczyniowego w przewidywaniu wystąpienia miażdżycy subklinicznej została wyznaczona na podstawie krzywych ROC z obliczeniem wskaźnika Youdena.

Dla określonych poziomów ryzyka o charakterze skokowym wartości odcinające ustalono na podstawie analizy krzywych ROC. Dla skali SCORE2 - w grupie pacjentów w wieku 40 - 49 lat punktem odcięcia dla obecności miażdżycy subklinicznej w usg tętnic szyjnych jest wartość poziomu RZS 2,75% (czułość – 72,73%, swoistość – 70,59%), a w grupie 50 - 69 lat punktem odcięcia jest wartość 4,95% (czułość – 69,57% i swoistość 80%). Dla skali Pol-SCORE jako punkt odcięcia dla przewidywania obecności miażdżycy subklinicznej wyznaczono poziom RSN 3,5% (czułość – 37,14%, swoistość – 92,59%). (ryciny 37, 38, 39, tabela 62).



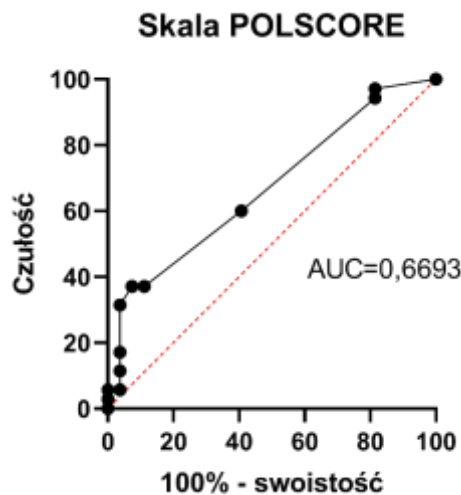
Rycina 37. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA ≥ 40 - 49 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej

Indeks Youdena 0,4332: proponowany punkt odcięcia $> 2,75\%$; czułość 72,73%; swoistość 70,59%



Rycina 38. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA ≥ 50 - 69 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej

Indeks Youdena 0,4957: proponowany punkt odcięcia $> 4,95\%$; czułość 69,57%; swoistość 80,00%



Rycina 39. Krzywa ROC dla skali Pol-SCORE u pacjentów z SpA w wieku 40 - 65 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej

Indeks Youdena 0,2973: proponowany punkt odcięcia > 3,5%; czułość 37,14%; swoistość 92,59%

Na podstawie wartości AUC wykazano, że skale SCORE2 lepiej korelują z obecnością miażdżycy subklinicznej, szczególnie w grupie chorych w wieku 40 - 49 lat. Nie wykazano jednak różnic znamienych statystycznie wartości AUC pomiędzy skalą Pol-SCORE a SCORE2 u pacjentów w wieku 40 - 49 lat i 50 - 69 lat (tabela 62, 63).

Tabela 62. Skale ryzyka sercowo naczyniowego u pacjentów z SpA w przewidywaniu obecności miażdżycy subklinicznej: AUC, indeks Youdena, punkt odcięcia, czułość i swoistość

Ocena dla występowania miażdżycy subklinicznej	Skala SCORE2 wiek 40-49 lat	Skala SCORE2 wiek 50-69 lat	Skala Pol-SCORE wiek 40-65 lat.
AUC	0,7727	0,7000	0,6693
wskaźnik Youdena	0,4332	0,4957	0,2973
czułość (%)	72,73	69,57	37,14
swoistość (%)	70,59	80,00	92,59
punkt odcięcia	2,75%	4,95%	3,5%

Tabela 63. Porównanie wartości AUC krzywych ROC dla skali Pol-SCORE i SCORE2 w SpA - przewidywanie obecności miażdżycy subklinicznej

Miażdżycza subkliniczna u chorych z SpA		Porównanie wartości AUC Pol-SCORE vs AUC SCORE2 w zakresie przewidywania obecności miażdżycy subklinicznej
Wartość AUC w Pol-SCORE	0,6693	
Wartość AUC w SCORE2 dla grupy wiekowej 40-49 lat	0,7727	Pol-SCORE vs SCORE2 40-49, p =0.3621
Wartość AUC w SCORE2 dla grupy wiekowej 50-69 lat	0,7000	Pol-SCORE vs SCORE2 50-69, p =0,8038

5 Omówienie wyników i dyskusja

Problem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w krajach uprzemysłowionych jest stawiany ciągle na pierwszym miejscu w skali ważności dla polityki zdrowotnej państw i narodów. Po pandemii COVID-19, która zdominowała świat medycyny na kilka lat (2019 - 2023), zostaliśmy postawieni w obliczu długu zdrowotnego, w obrębie którego problemy prewencji pierwotnej chorób układu krążenia pozostają ciągle nie rozwiązane i wymagają usystematyzowanych działań i jeszcze większego zaangażowania.

Miażdżyca uznana jest za chorobę cywilizacyjną i wiąże się ze znanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które dzielimy na standardowe, nazwane również klasycznymi, wśród których wyróżniamy czynniki modyfikowalne (tj. stężenie cholesterolu, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, niską aktywność fizyczną, otyłość,) oraz niemodyfikowalne (tj. wiek, płeć, pozytywny wywiad rodzinny przedwczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, czynniki genetyczne). Oprócz wymienionych czynników do rozwoju miażdżycy przyczyniać mogą się także tzw. czynniki niestandardowe takie jak: uogólniony przewlekły stan zapalny, czynniki psychospołeczne (tj. stres, depresja, lęk, izolacja, niska pozycja socjoekonomiczna), przewlekłe stany zapalne przyzębia, obturacyjny bezdech senny, przedwczesna menopauza, nadciśnienie tętnicze ciążowe oraz zespół policystycznych jajników.

Od wielu lat potwierdzony jest problem zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS. Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (EULAR) w 2009 roku ogłosiła wytyczne dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS z możliwością zastosowania ich u chorych ze spondyloartropatiami seronegatywnymi. Przyjęcie takich samych wytycznych u chorych z SpA nie było jednak podparte bezspornymi danymi, jak ma to miejsce w przypadku RZS (Peters i in., 2010). Zalecenia, o których mowa, zostały zaktualizowane w 2015/2016 roku (Agca i in., 2017). Składają się one z dziesięciu punktów, z których najważniejsze związane są z regularną oceną ryzyka sercowo-naczyniowego z zastosowaniem aktualnych dla danego kraju skali ryzyka, a także z leczeniem i wykrywaniem czynników RSN (tj. zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego, palenia papierosów). Zaleca się także

ograniczanie leków o niekorzystnym profilu sercowo-naczyniowym takich jak glikokortykosteroidy, które powinny być stosowane możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych należy weryfikować, biorąc pod uwagę poziom ryzyka sercowo-naczyniowego u danego chorego i – jeżeli jest to możliwe – stosować w sposób przerywany.

Jedną z najważniejszych zasad leczenia przeciwreumatycznego jest tzw. reguła „*treat to target*”, która polega na dążeniu do uzyskania remisji choroby podstawowej lub co najmniej jej niskiej aktywności. Takie postępowanie prowadzi z jednej strony do zmniejszenia lub ustąpienia procesu zapalnego, a z drugiej do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczność takiego podejścia potwierdzają liczne doniesienia literaturowe dotyczące stosowania NLPZ w młodszych grupach wiekowych (Lam i in., 2021), metoreksatu (Verhoeven i in., 2021), a także sulfasalazyny (Solomon i in., 2023) i inhibitorów TNF alfa (Atzeni i in., 2020).

Początek występowania objawów ZZSK przypada typowo pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, ale od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby często upływa kilka, a nawet kilkanaście lat. Dzieje się tak z powodu braku świadomości istnienia tejże choroby oraz niecharakterystycznych i występujących w sposób przewlekły objawów. To z kolei powoduje, że chorzy przez długi czas narażeni są na proces zapalny, który uszkadza nie tylko układ kostno-stawowy, ale również sercowo-naczyniowy. Wcześniejsze dane literaturowe wskazywały na ok. 1,9-krotnie wyższe ryzyko zgonu u chorych na ZZSK oraz 1,5-krotnie wyższe ryzyko zgonu w ŁZS, natomiast w ostatnich doniesieniach mówi się o współczynniku 1,4 dla pacjentów z rozpoznaną osiową spondyloartropatią (Kerola i in., 2022).

Realizacja celu przedłożonej pracy – tj. oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego – wymagała w pierwszym rzędzie dokonania oceny występowania czynników ryzyka. W zaprezentowanym badaniu założono, że standardowe czynniki RSN mogą występować częściej u chorych na SpA oraz że dodatkowy wpływ tzw. niestandardowych czynników ryzyka (przewlekłe zapalenie, wyższa aktywność choroby oceniona wskaźnikiem BASDAI, stosowanie leków o niekorzystnym profilu metabolicznym – NLPZ, GKS) powoduje przyśpieszenie procesów miażdżycowych i zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań S-N.

W badaniu podjęto się próby weryfikacji hipotezy o tym, że skale ryzyka SCORE nie doszacowują rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z SpA. Za wyznacznik powikłań sercowo-naczyniowych przyjęto natomiast obecność blaszki miażdżycowej.

5.1 Analiza występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie

Na podstawie dostępnych danych literaturowych ustalono, że czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego występują częściej w grupie z SpA. Zauważalne różnice dotyczą przede wszystkim wyższego odsetka osób otyłych u pacjentów z ŁZS oraz częstszego palenia papierosów u chorych z ZZSK, (Kremer, 2016).

Palenie papierosów

W zaprezentowanym badaniu w grupie ZZSK palenie papierosów deklarowało 33,3% pacjentów, w grupie ŁZS 18,8%, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 23%. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W badaniu WOBASZ II z 2014 roku odsetek palących Polaków w wieku 20-99 lat wyniósł ok. 33% (30% w grupie mężczyzn oraz 21% kobiet) (Polakowska i in., 2017). W hiszpańskim badaniu CARMA, które oceniało występowanie czynników ryzyka sercowo naczyniowego, do palenia papierosów przyznało się 34% pacjentów z ZZSK oraz 29,6% pacjentów z ŁZS (Martín-Martínez i in., 2021). Wyniki badania hiszpańskiego w przypadku chorych z ZZSK pokrywają się z wynikami obecnego badania, natomiast w grupie badanej z ŁZS odsetek palących jest o ok. 40% mniejszy od danych opisujących tę grupę pacjentów w badaniu CARMA. Obecnie mówi się o ok. 25-27% osób uzależnionych od nikotyny w Polsce, natomiast w krajach zachodnich grupa ta stanowi około kilkanaście procent. Nikotynizm, występujący u chorych z SpA może być reakcją obronną na stres spowodowany bólem, ograniczeniem aktywności fizycznej oraz występowaniem depresji. Palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka cięższego przebiegu SpA.

Zaburzenia lipidowe

W badanej grupie chorych z rozpoznaniem SpA dyslipidemia występowała u 64,55% chorych, co przekładało się na 71,0% w grupie z ŁZS oraz 58,1% w grupie z ZZSK. Leki hipolipemizujące stosowało 12,5% pacjentów z ŁZS oraz 22,2% pacjentów z ZZSK. W całej grupie chorych z SpA leki hipolipemizujące stosowało 20% pacjentów, co świadczy o tym, że jedynie niski odsetek chorych z zaburzeniami lipidowymi poddawany jest farmakoterapii. W grupie kontrolnej leki hipolipemizujące stosowało - 38,5% badanych.

W badaniu WOBASZ II dyslipidemię stwierdzono średnio u 71,5%, w tym u 74% mężczyzn oraz 64% kobiet. Wartości te są porównywalne z grupą pacjentów z ŁZS (71%), natomiast u chorych z ZZSK dyslipidemia występuje rzadziej (58,1%), ale nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy tymi grupami.

W badaniu WOBASZ II hipercholesterolemia wystąpiła u 61,1%, z rozkładem: 60,5% mężczyzn oraz 61,6% kobiet. W zaprezentowanej pracy natomiast izolowaną hipercholesterolemię stwierdzano rzadziej – ogółem wśród pacjentów z SpA występowała u 42,6%, w grupie chorych z ŁZS u 53%, natomiast w grupie z ZZSK u 36,5% pacjentów.

W prezentowanej pracy izolowaną hipertriglicydemie zdiagnozowano w całej grupie z SpA u 3,15% pacjentów, u chorych ŁZS 3,15%, a u pacjentów z ZZSK 3,17%. Wyniki te były porównywalne z danymi pochodzącymi z badania WOBASZ II, w którym izolowana hipertriglicydemia wystąpiła u niewielkiego odsetka chorych (u 5,6% mężczyzn i u 2,4% kobiet). Porównując badanych chorych z ZZSK z populacją ogólną, można zatem przyjąć wniosek, że zaburzenia lipidowe występują porównywalnie często, a jedynie izolowana hipercholesterolemia występuje rzadziej, co może wiązać się z wpływem stanu zapalnego na poziom cholesterolu u tych pacjentów.

Obowiązujące normy stężenia cholesterolu i frakcji lipoprotein zostały podane w wytycznych ESC z 2021 roku. W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego ustalono docelowe stężenia cholesterolu LDL oraz non-HDL. Dodatkowym celem terapii jest uzyskanie stężenia LDL-C o 50% niższego w porównaniu do stężenia wyjściowego. Stężenia te zaprezentowano w tabeli 64.

Tabela 64. Docelowe stężenia LDL-C i non-HDL-C w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego

ryzyko sercowo-naczyniowe	docelowe stężenie cholesterolu LDL mg/dl	docelowe stężenie cholesterolu non-HDL mg/dl
niskie i pośrednie	LDL-C ≤ 100	< 130
wysokie	LDL-C <70	<100
bardzo wysokie	LDL-C < 55	< 85

W miejsce cholesterolu LDL w tabelach ryzyka sercowo-naczyniowego w wytycznych ESC z 2021 znalazł się jako nowy parametr - cholesterol non-HDL. Poziom non-HDL-C odzwierciedla wszystkie aterogenne lipoproteiny biorące udział w procesie miażdżycowym. Obliczamy go przez proste odjęcie od stężenia cholesterolu całkowitego stężenie cholesterolu LDL.

Problem paradoksu lipidowego opisywany w publikacjach naukowych (Venetsanopoulou i in., 2020) w obecnym badaniu zauważalny jest w postaci ujemnej korelacji stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL i non-HDL w odniesieniu do stężenia hsCRP u chorych z ZZSK. Nie jest znany dokładny patomechanizm tego zjawiska, aczkolwiek najprawdopodobniej jest on związany z metabolizmem wątrobowym, w ramach którego produkcji białka ostrej fazy CRP towarzyszą procesy skutkujące obniżeniem przemian cholesterolu. To z kolei prowadzi do redukcji jego stężenia. Gdy wartości takich stężeń cholesterolu użyte zostaną do szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego, uzyskany wynik będzie fałszywie zaniżony. Rozwiązaniem problemu paradoksu lipidowego wydawało się obliczenie wskaźnika aterogenności AI jako ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-C, przy założeniu, że stężenie HDL obniża się w wyższym stopniu przy jedynie nieznacznym obniżeniu stężenia TC. W dostępnych skalach czynnik ten jednak nie znajduje zastosowania.

U chorych na SpA wskutek przewlekłego procesu zapalnego dochodzi także do zmian jakościowych dotyczących cholesterolu LDL i HDL. Cząstki cholesterolu LDL stają się bardziej proaterogenne wskutek procesów oksydacyjnych, natomiast w cząsteczkach cholesterolu HDL dochodzi do zamiany apolipoproteiny apo A na bardziej promiażdżycową apo B (García-Gómez, 2014).

O przejściowym charakterze opisywanych zjawisk świadczy wzrost stężenia cholesterolu przy obniżaniu się wskaźników zapalnych wskutek leczenia inhibitorami TNF-alfa (Hassan i in., 2016).

W pracy polskich autorów (Ozdowska i in., 2021a) wykazano silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem CRP a cholesterolem HDL u chorych z ŁZS. Dodatkowym wnioskiem z badania, było stwierdzenie, że u młodych pacjentów (średnia wieku 42 lata) ze spondyloartropatiami czynniki zapalne w istotny sposób wpływają na wzorce dyslipidemii, co skutkuje wyższym stężeniem TG i niższym stężeniem cholesterolu LDL. W pracy tej dyslipidemię u chorych na ŁZS rozpoznawano częściej niż u chorych na ZZSK, co również zaobserwowano w prezentowanych w niniejszej pracy wynikach. Nie były to jednak różnice znamienne statystycznie.

W badanej grupie chorych odsetek pacjentów przyjmujących leki biologiczne wyniósł w grupie ŁZS 68,8%, a w grupie ZZSK 51,6%. Może mieć to wpływ na obecność wyższych stężeń cholesterolu całkowitego i jego frakcji.

Wskaźnik BMI, nadwaga i otyłość

Nadwagę – czyli BMI o wartości 25 - 29,9 kg/m² – stwierdzono u 46,3% chorych z SpA, natomiast otyłość – czyli BMI \geq 30 kg/m² – obecna była u 14,7% pacjentów. Średnia wartość BMI w prezentowanej pracy była wyższa u chorych z ŁZS w porównaniu do pacjentów z ZZSK, ale różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Nadwaga była częściej stwierdzana u chorych z ZZSK (52,38% w ZZSK vs. 34,37% w ŁZS), a otyłość u chorych na ŁZS (25% w ŁZS vs. 9% w ZZSK). Nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

W hiszpańskim rejestrze CORRONA, u chorych ze spondyloartropatiami (ŁZS/SpA), średnie BMI wyniosło 29,9 kg/m², nadwaga wystąpiła u 30% pacjentów, natomiast otyłość u 43,2% (Mease i in., 2020). Jest to wynik porównywalny pod względem częstotliwości występowania nadwagi do grupy ŁZS, natomiast otyłość u pacjentów z ŁZS w obecnej pracy występowała rzadziej. Może to świadczyć o większej zapadalności na chorobę otyłościową w populacji latynoskiej.

W amerykańskim projekcie CARMA u chorych z ZZSK średnie wartości BMI wynosiły 27,4 kg/m², a w grupie ŁZS 28,2 kg/m². Otyłość rozpoznano u 25,2% pacjentów z ZZSK oraz 29,1% chorych z ŁZS (Martín-Martínez i in., 2021). Częstotliwość występowania otyłości była w niniejszej pracy podobna u chorych z ŁZS, ale wyższa w porównaniu do pacjentów z ZZSK (29,1% vs. 9%).

W badaniu WOBASZ II otyłość wystąpiła u 26% populacji polskiej w wieku 22-74 lat, w tym u 25,9% mężczyzn i 26,1% kobiet. Jest to wynik porównywalny z tym, który uzyskali chorzy z ŁZS w prezentowanym badaniu. Odsetek pacjentów z otyłością w grupie ZZSK jest natomiast znacząco niższy.

Znanym problemem u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów jest występowanie otyłości trzewnej oraz rozwoju związanego z nią zespołu metabolicznego. W zespole metabolicznym powikłania sercowo-naczyniowe występują częściej i są wynikiem wzajemnie nakładających się na siebie i przyspieszających rozwój miażdżycy czynników ryzyka, takich

jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. U podłoża wymienionych schorzeń leży zjawisko insulinooporności i hiperinsulinemii.

U chorych z ZZSK i ŁZS zwraca się szczególną uwagę na problem otyłości ze względu na to, że jest to czynnik pogarszający rokowanie w przebiegu choroby podstawowej oraz niekorzystnie wpływający na skuteczność leczenia inhibitorami TNF-alfa (Moroni i in., 2020).

Nadciśnienie tętnicze

W ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym WOBASZ II z 2014 roku dotyczącym osób w wieku 19-74 lat nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 42,8% populacji ogólnej, w tym u 48,2% mężczyzn i u 38,4 % kobiet. W badanej grupie nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 31,3 % pacjentów chorych na ŁZS oraz 39,7% chorych z ZZSK. W rejestrze CORRONA nadciśnienie tętnicze występowało u 30% pacjentów z SpA, co jest odsetkiem porównywalnym do wartości uzyskanych w obecnym badaniu.

W tym miejscu należy także przedstawić doniesienia literaturowe dotyczące niedoszacowania występowania nadciśnienia tętniczego u chorych z SpA (Eder i in., 2018). W obecnym badaniu nie wykonano co prawda oceny pomiarów ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym monitorowaniu metodą ABPM, ale – w świetle dostępnych danych naukowych i obserwacji z praktyki klinicznej – badanie takie wydaje się przynosić korzyści w ustaleniu rozpoznania nadciśnienia tętniczego, szczególnie u chorych z grup ryzyka (np. u pacjentów leczonych NLPZ lub z dodatnim wywiadem rodzinnym występowania nadciśnienia tętniczego).

W starszych publikacjach utrzymywano, że nadciśnienie tętnicze w grupie SpA występuje 1,3 razy częściej niż w populacji ogólnej. W badaniu COMOSPA (Derakhshan i in., 2019) wykazano, że istnieje zależność występowania nadciśnienia tętniczego od czasu trwania SpA, natomiast korelacja związana ze stosowaniem NLPZ nie została jednoznacznie potwierdzona. Amerykańscy badacze (Liew i in., 2020) wykazali o 12% większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem NLPZ w sposób ciągły w porównaniu ze stosowaniem tychże leków w sposób przerywany. Nadciśnienie tętnicze pozostaje najsilniejszym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie mózgowych, tj. udaru niedokrwienego i krwotocznego mózgu oraz TIA. Obniżanie się norm w zakresie rozpoznawania, a także docelowych wartości RR podczas już leczonego nadciśnienia tętniczego, powinna motywować

lekarzy do intensyfikowania działań diagnostycznych i terapeutycznych w zakresie tego schorzenia. Według wytycznych zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z roku 2019, uzupełnionych przez wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej z 2021 oraz zgodnych z najnowszymi wytycznymi ESH z 2023 (Mancia(Chairperson) i in., 2023), u osób < 70 roku życia zaleca się obniżenie skurczowego RR do wartości 120 - 130 mmHg, a u osób \geq 70 lat do 130 - 140 mmHg. U wszystkich chorych zaleca się obniżenie RR rozkurczowego do < 80 mmHg, ale nie niżej niż do 70 mmHg. Ważną zasadą leczenia nadciśnienia tętniczego jest stosowanie podwójnej terapii hipotensyjnej od początku leczenia, szczególnie przy rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego II lub III stopnia, a także stosowanie preparatów złożonych, tzw. SPC (ang. *Single pill combinations*), których skuteczność działania jest wyższa niż efekt wynikający ze stosowania każdego ze składników osobno.

Pacjentów z ŁZS – ze względu na często współtowarzyszącą otyłość i zespół metaboliczny – warto również ocenić pod kątem występowania obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), który pogarsza przebieg choroby nadciśnieniowej i jest przyczyną występowania profilu *non-dipper* (brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego) w 24-godzinnym monitorowaniu ciśnienia metodą ABPM. Brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego przyczynia się do częstszego występowania powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. OBS jest także uznanym niezależnym niestandardowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. W literaturze dostępne są również dowody na występowanie OBS w grupie pacjentów z ŁZS (Grant i in., 2023).

5.2 Analiza zaburzeń rytmu serca i zaburzeń przewodzenia u chorych z SpA

W prezentowanym badaniu stwierdzono znamienne statystycznie wyższą maksymalną częstość rytmu serca w grupie pacjentów z ZZSK oraz ŁZS w porównaniu do grupy kontrolnej, przy braku różnic w zakresie częstości średniej i minimalnej. Może to świadczyć o zaburzeniach układu autonomicznego i nieprawidłowej regulacji w zakresie układu przywspółczulnego, co przejawia się przewagą układu współczulnego. Zaburzenia układu autonomicznego w SpA są opisywane w pracach autorów norweskich i dowodzą związku ze stanem zapalnym oraz z aktywnością choroby podstawowej (Provan i in., 2018). Zagadnienie - czy stosowanie leczenia przeciwzapalnego może wpłynąć na funkcjonowanie układu autonomicznego, pozostaje pytaniem otwartym, jednakże niektórzy badacze dowodzą, że taki wpływ istnieje (Syngle i in., 2015).

Obecna w prezentowanym badaniu u chorych z SpA bradykardia zatokowa ok. 40/min występowała w godzinach nocnych i można ją uznać za fizjologiczną. Nie obserwowano bloków przedsionkowo-komorowych II i III stopnia. Wydłużony odstęp PQ wystąpił u 18,5% chorych z ŁZS oraz u 9,4 % pacjentów z ZZSK, bez znamienych różnic w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu obserwacyjnym (Bengtsson i in., 2019) wykazano, że zaburzenia przewodzenia mogą nasilać się z czasem trwania choroby, wiekiem pacjenta i aktywnością zapalną. Opisywane są także związki zaburzeń przewodzenia z obecnością antygeny HLA-B27 (Forsblad-d'Elia i in., 2013). Dostępne są również badania, które takiej zależności nie potwierdzają (Bhattad i in., 2022), (Arévalo i in., 2020).

W zaprezentowanym badaniu nie wykazano znamiennej statystycznie zwiększonej ilości nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. W obecnej pracy wykazano, że wiek jest czynnikiem wpływającym niezależnie na ryzyko wystąpienia nadkomorowych zaburzeń rytmu w grupie chorych z SpA ($p=0,000006$). W przeglądzie systematycznym autorów polskich (Gawałko i in., 2020) podkreśla się zwiększoną częstość występowania ekstrasystolii nadkomorowej (pojedynczych pobudzeń oraz częstoskurczów nadkomorowych) w populacji chorych z ZZSK w porównaniu z populacją ogólną. Może to mieć związek z procesem zapalnym, ale również z włóknieniem w obrębie mięśnia sercowego połączonym z zaburzeniami automatyzmu.

U pacjentów z ŁZS doniesienia literaturowe wskazują na częstsze występowanie arytmii nadkomorowej, w tym epizodów migotania przedsionków, co koreluje z występowaniem u tych chorych otyłości, zespołu metabolicznego i cukrzycy, podobnie jak w populacji ogólnej (Ma i in., 2022). Pacjenci z łuszczycą są bardziej podatni na AF niż chorzy w populacji ogólnej (Ungprasert i in., 2016), (Upala i in., 2017) z ryzykiem skorygowanym o ciężkość choroby wynoszącym 1,50 - 2,98 u pacjentów w wieku < 50 lat i 1,16 - 1,29 u pacjentów w wieku ≥ 50 lat (Ahlehoff i in., 2012).

W badaniach innych autorów u pacjentów z ŁZS obserwowano częste występowanie pojedynczych pobudzeń nadkomorowych (Markuszeski i in., 2007) oraz komorowe zaburzenia rytmu, w tym częstoskurcz komorowy związany ze zwiększoną dyspersją QT (Simsek i in., 2013). W literaturze podaje się, że przewlekły stan zapalny wywołany przez cytokiny, takie jak TNF-alfa, IL-6 i IL-17, jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków w grupie chorych z łuszczycą (Tasal i in., 2015).

W zaprezentowanym badaniu epizody nsVT występowały tylko w grupie badanej z częstotliwością 3,3% w ŁZS oraz 5% w ZZSK. Epizody były pojedyncze i krótkotrwałe, złożone z 3 - 5 pobudzeń. Pojedyncze pobudzenia komorowe i pary pobudzeń nie miały znaczenia klinicznego. Nie wykazano zależności wystąpienia arytmii komorowej od wieku, czasu trwania choroby ani wskaźnika BASDAI i stężenia hsCRP.

W grupie 35 pacjentów tureckich z ZZSK wykazano, że liczba przedwczesnych pobudzeń komorowych i nadkomorowych była istotnie wyższa u chorych w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,002$ i $p = 0,01$) (Y. Gunes i in., 2009). Dostępny jest tylko jeden opis przypadku występowania monomorficznego nsVT u chorego z ZZSK. Pacjent ten poddany został skutecznej ablacji w segmencie przednio-podstawnym mięśnia lewej komory bez nawrotu po miesiącu obserwacji (Koza i in., 2017).

5.3 Analiza wyników badania echokardiograficznego u chorych z SpA

Badanie echokardiograficzne nie ma znaczenia w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, ale pozwala na ocenę powikłań S-N w przebiegu choroby podstawowej. Wykryte na podstawie badania echokardiograficznego zmiany w obrębie mięśnia lewej komory czy zastawek – w zależności od ich istotności – mogą również wpływać na rokowanie u chorych z SpA.

Wśród powikłań narządowych u chorych z ZZSK dominują nieprawidłowości w obrębie zastawki aortalnej oraz aorty wstępującej (Chetrit i in., 2020). Za ich powstawanie odpowiedzialne mogą być przewlekłe procesy zapalne w tkance łącznej budującej struktury serca. Procesy te prowadzą do zmian degeneracyjnych w obrębie zastawki aortalnej, w tym do powstania jej niedomykalności oraz do osłabienia ściany aorty, co skutkuje jej poszerzeniem w części wstępującej.

Stopień niedomykalności zastawki aortalnej u pacjentów z ZZSK jest najczęściej łagodny, a poszerzenie aorty z reguły nie osiąga wymiarów charakteryzujących tętniaki aorty (Roldan i in., 1998), (Baniaamam i in., 2022). Opisano jednak pojedyncze przypadki występowania u chorych z ZZSK tętniaków aorty i zatok Valsalvy (Huffer & Furgerson, 2006) oraz tętniaków tętnic wieńcowych (Worthley & Curtis, 2006).

W zaprezentowanym badaniu wymiary jam serca – za wyjątkiem indeksowanej objętości lewego przedsionka – były prawidłowe. Frakcja wyrzutowa lewej komory oceniona metodą Simpsona mieściła się w granicach normy. Nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości w zakresie mięśnia lewej komory.

W publikacjach naukowych pojawiają się dane na temat zaburzeń funkcji skurczowej ocenionej metodą odkształcenia włókien podłużnych mięśnia lewej komory w ZZSK i ŁZS. Zaburzenia te polegają na obniżeniu wartości całkowitego GLS i świadczą o subklinicznych uszkodzeniach w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego (Midtbø i in., 2019), (Lo Gullo i in., 2018). W zaprezentowanym badaniu nie dokonano oceny GLS lewej komory z przyczyn braku możliwości technicznych w aparacie Aloka ProSound Alpha 6.

W ocenie dysfunkcji rozkurczowej, według standardów z 2016 roku (Nagueh i in., 2016), które przedstawiono we wspólnym stanowisku ASE/EACVI, u większości pacjentów w grupie badanej uzyskano prawidłowe wartości. Nieokreślony typ zaburzeń funkcji rozkurczowej stwierdzono tylko u 3-ech chorych z SpA (3,15%).

W doniesieniach literaturowych znajdują się, co prawda, dane dotyczące częstszego występowania dysfunkcji rozkurczowej u chorych na spondyloartropatie zapalne (Heslinga i in., 2014), jednakże w badaniach tych najczęściej stosowane były kryteria z 2009 roku, które diagnozowały to zaburzenie w sposób mniej restrykcyjny niż obecnie. A mianowicie, za I stopień dysfunkcji rozkurczowej uznawano już nieprawidłowy napływ mitralny, czyli zmniejszony stosunek prędkości fali E napływu mitralnego do prędkości fali A ($E/A < 1$). Obecnie kryterium to jako jedyne nie jest uwzględniane w stosowanym algorytmie rozpoznawania dysfunkcji rozkurczowej. W metaanalizie badaczy francuskich, którzy dokonali oceny występowania dysfunkcji rozkurczowej w axSpA według starszych kryteriów (tj. z użyciem parametrów takich jak stosunek E/A, czas deceleracji, czas izowolumetrycznego rozkurczu), oszacowano, że dysfunkcja rozkurczowa występuje u ok. 20% chorych z axSpA (Romand i in., 2022). Z kolei w grupie 357 pacjentów z Korei z rozpoznaniem axSpA dysfunkcję rozkurczową stwierdzono u 21,8% chorych (Min i in., 2020). W badaniu tym przeprowadzona analiza regresji wieloczynnikowej dowiodła, że dysfunkcja rozkurczowa wykazywała znamiennej zależność od wieku, wyższego BMI oraz obecności antygenu HLA-B27.

W zaprezentowanym badaniu u żadnego pacjenta z grupy badanej: ZZSK i ŁZS nie stwierdzono cech pośredniego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego. W zakresie chorób reumatycznych jednostkami chorobowymi najbardziej związanymi z występowaniem nadciśnienia płucnego jest twardzina układowa, toczeń układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, a także zespół Sjögrena oraz RZS. Spondyloartropatie zapalne natomiast nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego schorzenia (Shahane, 2013), co zgodne jest z wynikami prezentowanej pracy. Niemniej jednak badacze z Japonii opisują jeden przypadek kliniczny współwystępowania ZZSK z nadciśnieniem płucnym (Hung i in., 2015).

W ocenie funkcji zastawek serca w prezentowanej pracy łagodną niedomykalność zastawki mitralnej traktowano jako fizjologiczną, gdyż w populacji ogólnej zdarza się ona często i nie wpływa na rokowanie. Nie wymaga też rutynowych kontroli, chyba że towarzyszy jej dodatkowa patologia np. wypadanie płatków lub zmiany degeneracyjne.

W grupie badanej z SpA stwierdzono nieprawidłowości dotyczące zastawki aortalnej u 13,68% pacjentów (ZZSK 15,87% vs. ŁZS 9,37%), w tym 2 przypadki wady wrodzonej w postaci zastawki aortalnej dwupłatkowej.

Występowanie zmian w obrębie zastawki aortalnej w przebiegu ZZSK w innych publikacjach oszacowano na od 2,4% (Ben Taarit i in., 2008) do 10% (Khan, 2002). W prezentowanym badaniu u pacjentów z ZZSK odsetek ten był wyższy.

Wrodzona wada zastawki aortalnej pod postacią zastawki dwupłatkowej diagnozowana jest w populacji ogólnej u 0,5 - 2% dorosłych (Iung & Vahanian, 2011), natomiast w populacji chorych na SpA wada ta występuje okazjonalnie (S.-M. Yuan, 2009).

W zaprezentowanym badaniu zaobserwowano znamienne większy wymiar średnicy aorty piersiowej wstępującej w grupie pacjentów z ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej oraz w stosunku do chorych z rozpoznaniem ŁZS. Wynik ten jest zgodny z doniesieniami literaturowymi (S.-M. Yuan, 2009).

W prezentowanej pracy wykazano znamienne częstsze występowanie płynu w worku osierdziowym u chorych z ŁZS w porównaniu do grupy kontrolnej. Obecność płynu w worku osierdziowym w chorobach tkanki łącznej jest uznanym dowodem na zajęcie serca procesem chorobowym, jednak ze względu na najczęściej małą ilość płynu (w obecnym badaniu było to $5 \text{ mm} \pm 1,5 \text{ mm}$) jego obecność nie ma wpływu na występowanie objawów lub zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (Ozkan, 2016).

Oceniając wymiary jam serca, w niniejszej pracy zwrócono uwagę na zwiększoną indeksowaną objętość lewego przedsionka u pacjentów z SpA. W analizie statystycznej stwierdzono istotne różnice indeksowanej objętości lewego przedsionka pomiędzy chorymi z ŁZS a grupą kontrolną. Wymiar lewego przedsionka, prezentowany w badaniu jako wskaźnik objętości lewego przedsionka, jest najbardziej miarodajnym parametrem jego wielkości. Zwiększony wskaźnik LAVI może być związany z występowaniem przedsionkowych zaburzeń rytmu, może również być interpretowany jako parametr podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory w wyniku dysfunkcji rozkurczowej. Dodatkowo powiększenie lewego przedsionka sprzyja występowaniu powikłań zakrzepowych w postaci incydentów mózgowych u chorych z ŁZS, o czym piszą badacze z Izraela (Kibari i in., 2019).

W literaturze dostępne są doniesienia na temat dysfunkcji lewego przedsionka ocenianej metodą odkształcenia podłużnego w grupie chorych z łuszczycą. Dysfunkcję tę można uznać

za subkliniczne powikłanie narządowe w przebiegu choroby podstawowej zarówno u chorych z łuszczycą (Duman i in., 2019), jak i u chorych z ZZSK (Kucuk i in., 2018). W zaprezentowanym badaniu – ze względu na ograniczenia techniczne aparatu – nie wykonywano pomiarów odkształcenia podłużnego lewego przedsionka.

Stosowanie echokardiografii przezklatkowej w rutynowej ocenie chorych z SpA może zatem prowadzić do rozpoznawania patologii dotyczących głównie wymiarów aorty wstępującej (w grupie chorych z ZZSK), nieprawidłowości zastawki aortalnej oraz obecności płynu w worku osierdziowym w całej grupie SpA. Obserwacja ta pozostaje w zgodzie z doniesieniami innych autorów (Chetrit i in., 2020), (Ozkan, 2016).

5.4 Analiza zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych u pacjentów z SpA

Ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych pod kątem pomiaru grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tzw. cIMT (ang. *intima-media thickness*) oraz wykazania obecności blaszek miażdżycowych, ze względu na prostotę wykonania i dużą dostępność jest atrakcyjną metodą weryfikowania poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.

W populacji ogólnej stosowanie skali ryzyka jest podstawową, rutynową czynnością wobec tzw. „pozornie” zdrowych ludzi. W Europie ocena ryzyka sercowo-naczyniowego jest zalecana od 40 roku życia. Wobec występującego przewlekłego procesu zapalnego u chorych ze spondyloartropatiami zapalnymi, a także potencjalnego wpływu innych, niestandardowych czynników ryzyka w tej grupie (tj. aktywność kliniczna choroby, stosowanie leków o niekorzystnym profilu kardiometabolicznym – NLPZ oraz GKS), weryfikacja ryzyka S-N szacowanego według skali dla populacji ogólnej wydaje się działaniem pożądanym lub wręcz koniecznym dla ustalenia rzeczywistego poziomu tegoż ryzyka oraz wdrożenia adekwatnej terapii.

W dostępnych publikacjach podaje się, że wartość cIMT u chorych z SpA (ŁZS i ZZSK) jest wyższa niż w populacji ogólnej porównywalnej w odniesieniu do występowania standardowych czynników ryzyka oraz wieku (Ben Tekaya i in., 2022; Nagueh i in., 2016). W zaprezentowanym badaniu stwierdzono znamienne statystycznie różnicę grubości cIMT pomiędzy chorymi z ZZSK a grupą kontrolną. Badając wartość cIMT w zależności od płci, nie wykazano różnic w grupie mężczyzn z ZZSK, ŁZS i GK. W grupie kobiet wykazano

znamienną statystycznie różnicę grubości cIMT pomiędzy pacjentkami z ŁZS a grupą kontrolną oraz pomiędzy chorymi z ZZSK a grupą kontrolną.

W literaturze nadal pojawiają się doniesienia oceniające zależność pogrubienia cIMT z wybranymi parametrami klinicznymi np. u chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnego występowania CHNS (Azcuí Aparicio i in., 2022) lub w grupach pacjentów z RZS i SpA (Rojas-Giménez i in., 2022).

W pracy badaczy z Węgier (Bodnár i in., 2011) wykazano większą wartość cIMT u chorych z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną, zwiększoną sztywność aorty oraz upośledzoną funkcję śródbłonna ocenianą metodą FMD (ang. *flow-mediated dilatation*) – polegającej na pomiarze wielkości rozkurczu tętnicy zależnej od wzrostu przepływu krwi wywołanego niedokrwieniem.

Systematyczny przegląd (Y. Yuan i in., 2019), w którym poddano analizie 24 publikacje oceniające wartość cIMT, wykazał istotną statystycznie większą jej wartość w populacji pacjentów z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną. Analiza podgrup pacjentów wykazała dużą heterogenność w zakresie wartości wskaźnika BASDAI. W badaniach, w których odsetek stosowania inhibitorów TNF-alfa wynosił > 50%, nie udowodniono znamiennej statystycznie różnicy grubości cIMT w porównaniu z grupą kontrolną. Przeprowadzona w tej pracy metaanaliza z zastosowaniem metod regresji logistycznej dowiodła, że wysoki stan zapalny (oceniony w skali BASDAI i stężeniem białka hsC-reaktywnego) może znacząco wpływać na wartość cIMT u chorych z ZZSK. W innej pracy poświęconej chorym z ZZSK (Gonzalez-Juanatey i in., 2009) wykazano większą wartość cIMT tętnicy szyjnej oraz częstsze występowanie blaszek miażdżycowych u pacjentów z ZZSK w porównaniu z dobraną grupą kontrolną. W badaniu tym nie stwierdzono jednak istotnej korelacji pomiędzy grubością cIMT tętnicy szyjnej a wartością OB lub stężeniem białka hsCRP.

W piśmiennictwie pogrubienie cIMT opisuje się u chorych z SpA częściej i wcześniej niż w grupach kontrolnych porównywanych pod względem obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (Rueda-Gotor i in., 2015), (González-Gay & Rueda-Gotor, 2018). Podwyższoną wartość cIMT u chorych na ŁZS wykazano u chorych bez czynników RSN (Gonzalez-juanatey i in., 2007).

W literaturze nie ma pełnej zgodności co do kwestii częstszego występowania zmian miażdżycowych u chorych z ZZSK. W pracy badaczy z Grecji (Arida i in., 2015) blaszki miażdżycowe tętnic szyjnych i udowych były nieco mniej powszechne u chorych z ZZSK

w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu tym uczestniczyło 67 pacjentów z ZZSK (82% mężczyzn) w wieku $47,5 \pm 12,5$ lat (średnia \pm SD), ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 12 lat i wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI wynoszącym 1,8 [0,4-3,6]. Wśród pacjentów z ZZSK leczenie inhibitorem TNF-alfa otrzymywało 66% chorych. Przerost cIMT, zwiększona sztywność tętnicy szyjnej, a także aorty, występowały podobnie często zarówno u pacjentów, jak i w grupie kontrolnej.

W wytycznych ESC wartość cIMT została umieszczona w III klasie zaleceń w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, co oznacza brak wskazań do wykonywania jej pomiaru z powodu braku standaryzacji metody oraz braku wartości dodanej cIMT dla predykcji przyszłych epizodów CVD, nawet w grupie pośredniego ryzyka, jak podają autorzy (Visseren i in., 2021). Jednakże, biorąc pod uwagę wspólną etiologię pogrubienia cIMT oraz występowania blaszek miażdżycowych, ocena obu parametrów jako składowych zjawiska tzw. „kontinuum sercowo-naczyniowego” może być wciąż wartościowym celem badawczym w pracach naukowych i przyczynić się do pozyskania interesujących danych klinicznych.

W obecnej pracy blaszki miażdżycowe w całej badanej grupie z SpA uwidoczniono: u 20,6% pacjentów z ZZSK, 12,5% z ŁZS i 3,7% w grupie kontrolnej. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pod względem występowania blaszek miażdżycowych w poszczególnych grupach pacjentów, choć zaznaczał się trend ku istotności u chorych z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną. Przy ocenie łączonego parametru określonego jako miażdżycy subklinicznej (obecność blaszek miażdżycowych i/lub pogrubiałej cIMT) wykazano istotnie częstsze występowanie tych zmian w grupie pacjentów z ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej.

Blaszki miażdżycowe wystąpiły u 21 % mężczyzn z rozpoznaniem ZZSK, 9% mężczyzn z ŁZS oraz u 5,88% mężczyzn w grupie kontrolnej. W grupie kobiet obecność blaszek miażdżycowych wykazano u 20% chorych na ŁZS oraz u 20% chorych na ZSSK. U kobiet z grupy kontrolnej blaszki miażdżycowe nie występowały. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu blaszek miażdżycowych w porównaniu do grupy kontrolnej.

W prezentowanej pracy stwierdzono, że u chorych z ZZSK występowanie blaszek miażdżycowych wykazuje znamiennej statystycznie korelację z wiekiem i czasem trwania choroby. Chorzy ci częściej przyjmowali ksLMPCh, co może wynikać z cięższego przebiegu choroby podstawowej i konieczności intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego.

Badacze hiszpańscy (González-Gay & Rueda-Gotor, 2018) podają natomiast, że u chorych z SpA blaszki miażdżycowe występują częściej w porównaniu z populacją ogólną. W innym doniesieniu autorzy (Rueda-Gotor i in., 2015) zwracają również uwagę na wiek i czas trwania choroby jako parametry wykazujące najczęstszą zależność z występowaniem blaszek miażdżycowych. W pracy dotyczącej chorych z ZZSK (Gonzalez-Juanatey i in., 2009) wykazano, że blaszki miażdżycowe w tętnicy szyjnej u chorych z ZZSK obserwowano częściej niż w grupie kontrolnej. Najlepszymi predyktorami obecności blaszek w tętnicach szyjnych u pacjentów z ZZSK były współczynnik sedymentacji leukocytów i czas trwania choroby. Tę ostatnią zależność zaobserwowano również w prezentowanej pracy.

Występowanie blaszek miażdżycowych u chorych z ŁZS w obecnej pracy wykazuje znamiennej statystycznie zależność od stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów.

Badacze amerykańscy z Kliniki w Cleveland (Lucke i in., 2016) w grupie 87 chorych z ŁZS stwierdzili u 39% pacjentów obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Wiek i stężenie trójglicerydów były predyktorami obecności blaszki miażdżycowej. W pracy tej zaobserwowano trend do częstszego występowania blaszek miażdżycowych z zależności od palenia papierosów, cukrzycy oraz wyższego stężenia cholesterolu LDL. Nie stwierdzono natomiast zależności od czasu trwania choroby i jej aktywności. U 75% pacjentów stosowano leczenie biologiczne. W prezentowanym badaniu u chorych z ŁZS stwierdzono podobną zależność występowania miażdżycy w tętnicach szyjnych od stężenia TGL, jednakże zależność od wieku chorych wykazywała jedynie trend w kierunku istotności.

W zaprezentowanym badaniu wykazano, że występowanie blaszek miażdżycowych u mężczyzn z ŁZS wykazuje dodatnią korelację z wartością wskaźnika BMI, co potwierdza znaczenie otyłości jako niezależnego czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy.

W analizie oceniającej zależność występowania miażdżycy subklinicznej u badanych chorych z ŁZS wykazano znamiennej statystycznie korelację z wiekiem i nadciśnieniem tętniczym, co wskazuje na silny wpływ tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na rozwój miażdżycy. W grupie tej można zauważyć tendencję do zależności występowania miażdżycy subklinicznej od stężenia CRP.

U mężczyzn z ŁZS wykazano istotną statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, wskaźnika BMI oraz nadciśnienia tętniczego, natomiast u kobiet z ŁZS obecność miażdżycy subklinicznej korelowała z wiekiem, stężeniem cholesterolu LDL i non-HDL.

U mężczyzn z ZZSK wykazano istotną zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, czasu trwania choroby, a także od stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, non-HDL oraz wskaźnika aterogenności.

Analiza wyżej wymienionych wyników może wskazywać na to, że zaburzenia gospodarki lipidowej częściej mają wpływ na rozwój miażdżycy subklinicznej u mężczyzn z ZZSK oraz u kobiet z ŁZS, co potwierdza znaczenie stężenia cholesterolu jako bardzo silnego, inicjującego czynnika ryzyka rozwoju subklinicznych zmian miażdżycowych w tętnicach.

W pracy kanadyjskich badaczy u pacjentów z ŁZS w analizie regresji wieloczynnikowej zaobserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy wzrostem tzw. całkowitej powierzchni blaszki miażdżycowej w usg tętnic szyjnych a szeregiem parametrów związanych z chorobą. Były to mianowicie czas trwania ŁZS ($p = 0,04$), stopień zajęcia skóry oceniany wskaźnikiem BSA, wskaźnik ciężkości przebiegu choroby zarejestrowany w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji ($p = 0,02$) oraz wartość OB ($p = 0,005$). W pracy tej wykazano, że u chorych na ŁZS miażdżycy subklinicznej występuje częściej w porównaniu z pacjentami z łuszczycą skóry. Różnica ta jest niezależna od tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i koreluje z czasem trwania choroby, większym zajęciem skóry i podwyższonymi markerami stanu zapalnego (Eder i in., 2013).

Innym narzędziem weryfikacji rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego jest ocena stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej w skali tzw. Calcium Score - CC (ang. *coronary artery calcium score*). Metoda ta w obecnych wytycznych prewencji sercowo-naczyniowej jest zalecana jako badanie preferowane, a przy braku jego dostępności można zastosować ultrasonografię tętnic szyjnych z oceną obecności blaszki miażdżycowej. Konieczność zastosowania w CC promieniowania jonizującego (dawka promieniowania jest niska - wynosi ok. 3 mSv), powoduje dylemat związany z narażeniem chorego na potencjalne skutki uboczne takiego działania, zwłaszcza gdy pod uwagę weźmiemy fakt, że badanie usg tętnic szyjnych jest bardziej dostępne, a przede wszystkim całkowicie pozbawione powikłań.

Występowanie uwapnionych blaszek miażdżycowych w tomografii komputerowej u chorych z rozpoznaniem ZZSK zostało ocenione przez polskich badaczy w 2018 roku (Ozdowska i in., 2018b). Metodą tą zbadano grupę 37 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK. Czas trwania choroby wynosił u tych pacjentów < 10 lat. W toku badania stwierdzono częstsze występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w grupie ZZSK - 48,7%

vs. 26,3% w grupie kontrolnej ($p = 0,02$). Wykazano także silny związek pomiędzy zmianami miażdżycowymi a wiekiem, nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią. Uzyskane w tym badaniu wyniki potwierdzają potrzebę oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z ZZSK oraz konieczność wprowadzenia zasad profilaktyki sercowo-naczyniowej niefarmakologicznej i farmakologicznej. Brak korelacji występowania miażdżycy tętnic wieńcowych z parametrami stanu zapalnego (tj. stężeniem CRP, wskaźnikiem BASDAI i ASDAS-CRP) autorzy tłumaczą faktem dynamicznych zmian tychże parametrów w przebiegu choroby, co może nie przekładać się na proces miażdżycowy, który jest zjawiskiem długotrwałym i postępującym sukcesywnie.

5.5 Analiza skali ryzyka i występowania blaszek miażdżycowych u chorych z SpA oraz reklasyfikacji ryzyka S-N

Średni wynik całkowitego ryzyka wg skali SCORE2 dla całej grupy spondyloartropatii poddanej ocenie wynosił 2,85% (dla grupy wiekowej 40 - 49 lat) oraz 6,18 (dla grupy 50 - 69 lat), co przekłada się na wysokie ryzyko S-N. Średni wynik całkowitego ryzyka w skali Pol-SCORE dla grupy spondyloartropatii został oszacowany na poziomie umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego - 2,6%. W pracy polskich autorów średnie wartości Pol-SCORE w SpA wyniosły: 2,33% u chorych na ŁZS i 2,38% u chorych na ZZSK, co przekłada się na umiarkowane 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD (Ozdowska i in., 2021b). Wynik ten jest porównywalny z poziomem RSN uzyskanym w toku prezentowanego badania w modelu Pol-SCORE.

W grupie chorych z ŁZS ($n = 20$) spełniających kryterium wieku ≥ 40 lat w wyjściowej ocenie w skali SCORE2 ryzyko bardzo wysokie oszacowano u 10 % pacjentów. Po ocenie usg tętnic szyjnych odsetek chorych z obecnymi blaszkami miażdżycowymi wyniósł 20%. W grupie pacjentów z ZZSK ($n = 42$) ≥ 40 lat, po wstępnej ocenie w skali SCORE2 bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oszacowano u 7,14% chorych, a blaszki miażdżycowe stwierdzono u 30,95%.

Na podstawie zaprezentowanych wyników można przyjąć wniosek, że żadna ze skali nie przewiduje w sposób bezbłędny rzeczywistego ryzyka sercowo naczyniowego w grupie ŁZS i ZZSK. Zastosowanie mnożnika 1.5 zwiększa odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w skali SCORE2, a nieznacznie zmienia go w skali Pol-SCORE, jednak nadal pozostaje on niezgodny z występowaniem blaszek miażdżycowych.

Całość analizy wstępnych kwalifikacji i rekwalifikacji do poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego prowadzi do wniosku, że brak jest pełnej zgodności szacowanych poziomów ryzyka z obecnością blaszek miażdżycowych. Pewną weryfikację ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się poprzez stwierdzenie blaszki miażdżycowej w obrębie ściany tętnic szyjnych. Znaczenie grubości cIMT o wartości $\geq 0,9$ mm w szacowaniu RSN wymaga natomiast dalszych badań.

Badacze z Meksyku (Galarza-Delgado i in., 2022) ocenili 81 pacjentów z ŁZS w wieku 40 - 74 lat z wykorzystaniem 6-ciu algorytmów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego: *Framingham Risk Score (FRS)-lipids*, *FRS-body mass index (BMI)*, *Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Algorithm*, *Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*, *QRISK3* i *Reynolds Risk Score (RRS)*. Przeprowadzono również ocenę ultrasonograficzną tętnic szyjnych pod kątem obecności blaszek miażdżycowych. Za definicję blaszki miażdżycowej przyjęto pogrubienie kompleksu intima-media do $\geq 1,2$ mm lub ogniskowe zwężenie światła naczynia o $\geq 0,5$ mm. Pacjentów z ŁZS, którzy zostali przydzieleni przez algorytmy CVR do grupy ryzyka niskiego i umiarkowanego, ale stwierdzona została u nich obecność blaszki miażdżycowej, przeklasyfikowano do grupy ryzyka bardzo wysokiego. Blaszką miażdżycową częściej występowała u pacjentów z ŁZS niż w grupie kontrolnej (44,4% vs. 24,7%, $p = 0,008$), podobnie jak miażdżycy subklinicznej (51,9% vs. 33,3%, $p = 0,017$). Porównanie odsetka reklasyfikacji ryzyka S-N do kategorii ryzyka wyższego wykazało różnice dla każdego z sześciu zastosowanych algorytmów. Reklasyfikacja była częstsza u pacjentów z ŁZS: 30,8% w porównaniu z 12,3% w grupie kontrolnej ($p = 0,004$) w skali FRS-lipidy; 28,4% vs. 9,9% ($p = 0,003$) przy zastosowaniu algorytmu FRS-BMI, 40,7% vs. 19,8% ($p = 0,003$) w skali SCORE, 30,9% vs. 16,0% ($p = 0,026$) w modelu ASCVD, 37,0% vs. 19,8% ($p = 0,015$) przy zastosowaniu RRS oraz 33,3% vs. 16,0% ($p = 0,011$) przy zastosowaniu kalkulacji QRISK3. Autorzy pracy wysunęli wniosek, że algorytmy RSN nie doszacowują rzeczywistego ryzyka u pacjentów z ŁZS. Autorzy zalecają zatem, aby w ramach oceny kardiologicznej pacjentów z ŁZS rozważyć wykonanie USG tętnicy szyjnej.

W prezentowanej pracy odsetek reklasyfikacji był niższy i wynosił dla pacjentów z ŁZS 20% w skali SCORE2 i 20% w Pol-SCORE. Różnice dotyczące danych odnośnie reklasyfikacji pacjentów pomiędzy zaprezentowanym badaniem a badaniem Galarza-Delgado i wsp. można

wytłumaczyć inną definicją blaszki miażdżycowej. Zgodnie z konsensusem z Mannheim, jako blaszkę miażdżycową uważa się pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej $\geq 1,5$ mm i/lub pogrubienie jej o $\geq 50\%$ w stosunku do sąsiadującej cIMT. Ponadto na fakt, że w pracy z Meksyku u pacjentów z ŁZS częściej stwierdzano występowanie blaszek miażdżycowych (44,4% w grupie z ŁZS vs. 24,7% w grupie kontrolnej) mogło wpłynąć włączenie do badania również pacjentów z cukrzycą (w prezentowanej pracy było to kryterium wykluczające). W pracy Galarza-Delgado reklasyfikacji podlegali najczęściej pacjenci z grupy pośredniego ryzyka. Wyniki tej pracy potwierdzają większe ryzyko występowania miażdżycy u chorych z ŁZS, co związane jest z opisywanym wcześniej wpływem przewlekłego zapalenia na rozwój miażdżycy (Ibáñez- Bosch i in., 2017), oraz niedoszacowaniem ryzyka sercowo-naczyniowego w chorobach reumatycznych.

W pracy autorów hiszpańskich (Palmou-Fontana i in., 2020) 47% pacjentów z ŁZS po wykazaniu w usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej zostało przeniesionych do grupy ryzyka o bardzo wysokim wskaźniku SCORE w porównaniu z 26% pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Najczęściej reklasyfikowani byli pacjenci zaliczani wyjściowo do kategorii ryzyka niskiego (30% vs. 14%, $p = 0,002$). Wynik wskaźnika aktywności choroby dla ŁZS (DAPSA) powiązano z reklasyfikacją po uwzględnieniu wieku i tradycyjnych czynników ryzyka CV. Model obejmujący wynik SCORE plus wiek, stosowanie statyn i wynik DAPSA zapewnił najwyższą dokładność różnicującą w porównaniu z modelem opartym wyłącznie na SCORE. Reklasyfikowani pacjenci byli starsi, otyli i częściej występowało u nich nadciśnienie tętnicze. Nie wykazano różnic stężenia CRP pomiędzy chorymi, którzy wymagali reklasyfikacji, oraz tymi, którzy reklasyfikacji nie wymagali. Różnice dotyczyły wyłącznie wartości stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL – były one niższe u chorych reklasyfikowanych. Znaczenie aktywności choroby jako czynnika wpływającego na większe ryzyko sercowo-naczyniowe dowiedziono również w innych publikacjach (Eder i in., 2013), (Tam i in., 2008).

W badaniach przeprowadzonych w ośrodkach hiszpańskich reklasyfikowanani chorzy z ŁZS na podstawie stwierdzenia blaszki miażdżycowej w obrębie ściany tętnicy szyjnej stanowili 26,5% w badanej grupie (Martínez-Vidal & Fernández-Carballido, 2018), a w drugim badaniu 30,8% (Martínez-Vidal i in., 2020). Wyniki te są zbliżone odsetkiem reklasyfikacji do tych, które uzyskano w prezentowanej pracy.

Autorzy greccy (Panagiotopoulos & Fragoulis, 2023) przeprowadzili analizę prac dotyczących współchorobowości w ŁZS. Analiza ta doprowadziła do wniosku, że choroby układu krążenia, zaburzenia metaboliczne i psychiczne to najczęstsze choroby współistniejące z ŁZS. Wykazano także, że leczenie ŁZS, zwłaszcza stosowanie leków biologicznych modyfikujących przebieg choroby, prowadzi do uzyskania korzystnych wyników w zakresie chorób sercowo-naczyniowych.

Prace dotyczące reklasyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego chorych z ZZSK pochodzą m.in. z populacji hiszpańskiej (González Mazón i in., 2021). W pracy tej przebadano 639 pacjentów z ZSSK i 167 pacjentów z nieradiograficzną postacią SpA. Pacjenci z ZZSK byli starsi, mieli wyższe stężenie białka C-reaktywnego i obciążeni byli większą ilością czynników ryzyka S-N. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania blaszek miażdżycowych i pogrubienia cIMT pomiędzy grupami. Odsetek pacjentów przeklasyfikowanych z kategorii niskiego oraz umiarkowanego ryzyka S-N do kategorii bardzo wysokiego ryzyka ze względu na obecności blaszek miażdżycowych był porównywalny u chorych z ZZSK i nr-axSpA (odpowiednio 10,7% vs. 10,1% oraz 40,5% vs. 45,5%). W badaniu tym model obejmujący wiek, BASFI i OB zastosowany dla pacjentów z ZZSK o umiarkowanym ryzyku S-N zidentyfikował 41% pacjentów jako chorych bardzo wysokiego ryzyka. Model ten charakteryzował się wysoką swoistością (88%). W podobnej pracy (Rueda-Gotor i in., 2020) z Hiszpanii oceniono 343 pacjentów z rozpoznaniem axSpA oraz 177 pacjentów z grupy kontrolnej. Wykonano ocenę ryzyka S-N w skali SCORE, usg tętnic szyjnych z oceną cIMT i blaszek miażdżycowych. Przeprowadzono również analizę regresji wieloczynnikowej w celu identyfikacji różnic w częstości reklasyfikacji pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną oraz czynników związanych z reklasyfikacją w obrębie grupy chorych z axSpA. Blaszkami miażdżycowymi występowały częściej u chorych z axSpA niż w grupie kontrolnej (36% vs. 25%, $p = 0,010$). Chorzy z axSpA mieli także wyższe wartości cIMT ($0,641 \pm 0,121$ vs. $0,602 \pm 0,115$, $p = 0,001$). Reklasyfikacja do grupy bardzo wysokiego ryzyka była częstsza u pacjentów z axSpA niż w grupie kontrolnej (34% vs. 25%, $p = 0,037$). Wiek i stężenie cholesterolu LDL wykazywały większy wpływ na reklasyfikację w grupie kontrolnej. Pomimo że reklasyfikacja w grupie axSpA była związana z wyższymi wskaźnikami ASDAS-CRP, BASFI i BASMI, po uwzględnieniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zależności te zanikły.

Badacze norwescy (Semb i in., 2016) przeprowadzili ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego u 335 pacjentów z zapalną chorobą stawów (RZS n = 201, ZZSK n = 85 i ŁZS n = 49). U 183 pacjentów ryzyko SCORE oszacowano na < 5%, a ryzyko szacowane według ACC/AHA u 159 chorych wyniosło < 5%. Wynik ten oznaczał brak wskazań do leczenia hipolipemizującego w obu grupach. Jednakże po ocenie ultrasonograficznej tętnic szyjnych 36,6% pacjentów z niskim lub umiarkowanym ryzykiem S-N ocenionym w skali SCORE i 30,2% pacjentów ocenionych w skali ACC/AHA zostało przekwalifikowanych do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu stwierdzenia u nich blaszek miażdżycowych. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka odsetek obecności blaszek miażdżycowych był jeszcze większy i z tej grupy u 54,9% (w modelu SCORE – RSN 5-10%) i u 58,1% (w modelu ACC/AHA) zalecono korygujące leczenie hipolipemizujące w celu uzyskania niższego stężenia cholesterolu LDL.

Z ośrodka hiszpańskiego pochodzi praca (Colaco i in., 2020), w której dokonano systematycznej analizy 146 publikacji. W metaanalizie uwzględniono zdarzenia sercowo-naczyniowe jako punkty końcowe oraz oceniono właściwości predykcyjne co najmniej jednego algorytmu przewidywania ryzyka S-N u pacjentów z RZS, ZZSK, ŁZS lub łuszczycą oraz TRU. Poddane analizie algorytmy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego objęły skalę *Framingham*, *QRISK2*, *SCORE*, *Reynolds*, *ACC/AHA*, *ERS-RA* oraz włoski algorytm *Progetto CUORE*. W celu modyfikacji ryzyka S-N można było stosować mnożniki i uwzględniać zmienne związane z chorobą oraz markery biochemiczne. Ostatecznie oceniono, że większość modeli nie prowadzi do istotnej poprawy oceny rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Inny przegląd systematyczny wykonany przez naukowców z Austrii (Hintenberger i in., 2023) i obejmujący 123 artykuły wykazał, że tradycyjne czynniki ryzyka u chorych z SpA prowadzą do większego obciążenia chorobami sercowo-naczyniowymi. Czynniki te mają silny związek z aktywnością choroby oraz jej czasem trwania. Należy zatem dążyć do wykrywania tradycyjnych czynników ryzyka (tj. nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii oraz palenia tytoniu) i intensywnego ich leczenia w celu redukcji lub eliminacji tychże czynników, a tym samym zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Przeprowadzony przez amerykańskich badaczy przegląd artykułów wraz z metaanalizą (Chaudhary i in., 2023) obejmującą 19 badań (11 dotyczących ŁZS, 7 ZZSK i praca dotycząca ŁZS i ZZSK) wykazał, że w badaniach dotyczących ŁZS nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną (RR1,12). Wyższą śmiertelność z jakiegokolwiek

przyczyny stwierdzono u kobiet (RR 1,19 [95% CI 1,04-1,36]), ale nie u mężczyzn (RR 1,02 [95% CI 0,66-1,59]) z ŁZS. Natomiast ryzyko zgonu związanego z chorobami układu krążenia, układu oddechowego i infekcjami było wyższe u pacjentów z ŁZS (odpowiednio RR 1,21 [95% CI 1,06-1,38], RR 3,37 [95% CI 1,3-8,72] i RR 2,43 [95% CI 1,01-5,84]), ale nie śmiertelność związana z nowotworem (RR 1,01 [95% CI 0,91-1,11]). W ZZSK stwierdzono wyższe ryzyko śmierci ze wszystkich przyczyn (RR 1,64 [95% CI 1,49-1,8]; n = 6 badań) i przyczyn sercowo-naczyniowych (RR 1,35 [95% CI 1,01-1,81]; n = 3 badania) w porównaniu z ogółem populacji. Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny była wysoka zarówno u mężczyzn (RR 1,56 [95% CI 1,43-1,71]), jak i u kobiet (RR 1,85 [95% CI 1,56-2,18]). W podsumowaniu badania autorzy stwierdzili, że przeprowadzony przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały znacznie zwiększone ryzyko śmiertelności ogólnej u chorych z ZZSK, ale nie ŁZS. Śmiertelność związana z chorobami sercowo-naczyniowymi była wyższa zarówno w przypadku ŁZS, jak i ZZSK, co potwierdza konieczność wczesnych badań przesiewowych w kierunku występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i skutecznego ich leczenia.

W prezentowanym badaniu u chorych z SpA również wykazano istotne różnice dotyczące odsetka pacjentów kwalifikowanych w skali Pol-SCORE i SCORE2 do dwóch grup ryzyka sercowo-naczyniowego w całej grupie SpA, jak i osobno analizowanych podgrup z ZZSK i ŁZS, oraz przy podziale ze względu na płeć. W grupie SpA odsetek reklasyfikacji wśród chorych z grupy niskiego/pośredniego ryzyka w Pol-SCORE do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka w skali SCORE2 wyniósł 44,89%, dla grupy ZZSK 47,05%, w ŁZS 40%, a w grupie kontrolnej 44,44%. Ponadto częściej stwierdzano potrzebę reklasyfikacji wśród mężczyzn z SpA (51,42%), z ZZSK (48%), z ŁZS (40%) oraz w grupie kontrolnej (60%). U kobiet odsetek reklasyfikacji osiągnął następujące wartości: kobiety z SpA (28,57%), z ZZSK (22,22%), z ŁZS (40%) i z grupy kontrolnej (25%). W grupach chorych nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej.

Obserwacje związane z niedoszacowaniem ryzyka sercowo-naczyniowego skali ryzyka dotyczy też populacji ogólnej, czego dowodzą przytoczone poniżej dane z publikacji.

W pracach badaczy portugalskich (Quintal i in., 2023) wykazano, że dziesięcioletnia ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej może być niedoszacowana w modelu SCORE. Większość pacjentów niższego ryzyka w skali SCORE trafia do grupy wyższego ryzyka S-N w modelu SCORE2, co może skutkować koniecznością intensyfikacji leczenia schorzeń

współistniejących po to, aby obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe i ochronić pacjentów przed możliwymi powikłaniami chorób o podłożu miażdżycowym.

Badacze z Węgier (Csenteri i in., 2022) wykazali, że zastosowanie modelu SCORE2 w populacji ogólnej oznacza radykalny wzrost liczby pacjentów wymagających opieki zdrowotnej ze względu na wyższy poziom skalkulowanego ryzyka. Wynikająca z tego konieczność uruchomienia dodatkowych zasobów ludzkich niezbędnych do leczenia pacjentów może wiązać się ze wzrostem kosztów leczenia. Ogółem w pracy tej 43,91% pacjentów płci męskiej i żeńskiej w wieku 40 - 65 lat objętych badaniem zakwalifikowano do kategorii podwyższonego ryzyka, gdy zastosowano model SCORE2 zamiast modelu SCORE. W codziennej praktyce klinicznej przy zastosowaniu SCORE2 ponad 44% populacji w wieku 40 - 50 lat (kobiety i mężczyźni łącznie) zostało zaliczonych do kategorii wysokiego lub bardzo wysokiego zamiast do kategorii niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. To samo dotyczy ponad 41% ogółu pacjentów w grupie wiekowej 50 - 65 lat. W prezentowanym badaniu uzyskano podobny odsetek reklasyfikacji chorych w całej grupie SpA, a także u pacjentów z ZSSK oraz mężczyzn z ZZSK i mężczyzn z ŁZS. W grupie kobiet wystąpiło zróżnicowanie – pacjentki z ZZSK wymagały reklasyfikacji w 22,2% przypadków, natomiast kobiety z ŁZS w 40%.

Pozostaje zatem przestrzeganie obecnie zalecanych modeli (SCORE2, SCORE2-OP) do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, spodziewając się większej ilości pacjentów wymagających włączenia leczenia hipolipemizującego i częstszych kontroli biochemicznych.

5.6 Analiza krzywych ROC i wartości wskaźnika Youdena

AUC przyjmuje wartości z przedziału [0 - 1], przy czym $AUC = 1$ oznacza doskonałą zdolność predykcyjną klasyfikatora, natomiast $AUC < 0,5$ brak zdolności predykcyjnej. Dzięki określeniu wskaźnika Youdena można wyznaczyć punkt odcięcia predyktorów obecności blaszek miażdżycowych.

W skali SCORE2 dla pacjentów z SpA w wieku 50 - 69 lat określono punkt odcięcia o wartości 4% ryzyka sercowo-naczyniowego. Koreluje on z częstszym występowaniem blaszki miażdżycowej. Dla tego punktu odcięcia czułość skali oceniono na 91,67%, jednak wartość swoistości była niska - 42,86%. W grupie pacjentów w wieku 40 - 49 lat ocenionych w SCORE2 punkt odcięcia ustalono na poziomie 2,3%, dla którego czułość wyniosła 100%, a swoistość

52,17%. Skale te charakteryzuje zatem wysoka czułość, ale niska swoistość w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej.

W zaprezentowanej pracy wartości AUC skali Pol-SCORE i SCORE2 w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej u chorych z SpA dla kategorii 40 - 49 lat i 50 - 69 lat były podobne i wynosiły odpowiednio 0,6124 vs. 0,6783 vs. 0,6786. Niewielkie różnice wartości AUC w przewidywaniu miażdżycy subklinicznej wystąpiły dla skali Pol-SCORE oraz SCORE2 w dwóch kategoriach wiekowych (40 - 49 lat i 50 - 69 lat). Wartości te wyniosły odpowiednio Pol-SCORE – AUC = 0,6693 vs. SCORE2 (40 - 49 lat) - AUC=0,7727 vs. SCORE2 (50-69 lat) – AUC = 0,7000. Nie stwierdzono jednakże różnic znamienych statystycznie wartości AUC dla poszczególnych skali w przewidywaniu obecności blaszek miażdżycowych ani miażdżycy subklinicznej

Ze względu na brak prac oceniających porównawczo zdolność predykcyjną skali SCORE2 ze skalą SCORE w przewidywaniu występowania miażdżycy u chorych z SpA, przedstawiono dane literaturowe dostępne dla innych chorób reumatycznych, które charakteryzuje podobna komponenta zapalna w etiologii zmian miażdżycowych: są to RZS i toczeń rumieniowaty.

Badacze hiszpańscy w pracy porównującej zdolność predykcyjną skali SCORE2 i skali SCORE w szacowaniu wystąpienia miażdżycy subklinicznej w toczeniu rumieniowatym układowym (Quevedo-Abeledo i in., 2022) wykazali, że skala SCORE2 i SCORE nie korelowały ze sobą. Ponadto wyniki w skali SCORE nie korelowały z wartością cIMT, natomiast korelacja SCORE2 z cIMT była istotna statystycznie. Skala SCORE nie wykazywała również istotnego rozróżnienia blaszki miażdżycowej (AUC = 0,521), podczas gdy skala SCORE2 takie możliwości wykazywała (AUC = 0,720). W pracy tej ostatecznie stwierdzono, że różnica AUC SCORE i SCORE2 jest istotna statystycznie ($p = 0,001$), co pokazuje, że zdolność przewidywania obecności blaszki miażdżycowej w skali SCORE2 była znacząco wyższa od SCORE.

Z tego samego ośrodka pochodzi badanie oceniające zastosowanie skali SCORE i SCORE2 u chorych z RZS, u których stwierdzono wysoką korelację pomiędzy wynikami w obu skalach w odniesieniu do wartości cIMT i obecności blaszki miażdżycowej (Ferraz-Amaro i in., 2021).

6 Ograniczenia badania

- aktywność choroby o różnym stopniu nasilenia
- różnorodność stosowanego leczenia
- mała liczebnie grupa kontrolna
- brak danych dotyczących obecności antygenu HLA-B27
- jednorazowa ocena stężenia hsCRP

7 Podsumowanie badania

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono porównywalną do populacji ogólnej częstość występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych z SpA. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz HDL-C i non-HDL-C a stężeniem białka hsCRP u chorych z ZZSK.

Analiza poziomów ryzyka S-N pacjentów ocenionych w skalach Pol-SCORE i SCORE2 wykazała, że w skali Pol-SCORE w grupie chorych z ZZSK i ŁZS dominuje ryzyko pośrednie, natomiast w modelu SCORE2 chorzy z ŁZS równie często byli kwalifikowani do grupy ryzyka niskiego/pośredniego (45%) oraz wysokiego (45%), a z rozpoznaniem ZZSK częściej do grupy ryzyka wysokiego (50%) niż niskiego/pośredniego (42,86%).

W skali Pol-SCORE u chorych z ŁZS nie stwierdzono ryzyka bardzo wysokiego, a u chorych z ZZSK odsetek pacjentów z tym ryzykiem wyniósł 2,44%. W modelu SCORE2 bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oszacowano u 10% pacjentów z ŁZS oraz u 7,14% chorych z ZZSK. Błazki miażdżycowe stwierdzono u 20% pacjentów z ŁZS oraz 30,95% chorych z ZZSK. Na podstawie tych danych uznano, że skale ryzyka w sposób nieadekwatny przewidują ryzyko sercowo-naczyniowe, w związku z czym należy je weryfikować w badaniach obrazowych (ultrasonograficzna ocena obecności blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych), co pozwala na reklasyfikację ryzyka do poziomu bardzo wysokiego. Wiąże się to z koniecznością włączenia do leczenia statyn i dążenia do osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.

Na podstawie analiz porównawczych wykazano istotnie większą wartość kompleksu intima-media oraz częstsze występowanie miażdżycy subklinicznej w grupie chorych z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet z rozpoznaniem ŁZS oraz ZZSK występuje znamienne większa wartość kompleksu IMT w stosunku do kobiet z grupy kontrolnej.

Błaszki miażdżycowe występowały częściej w grupie mężczyzn z rozpoznaniem ZZSK (21%) w porównaniu z grupą chorych na ŁZS (9 %) i grupą kontrolną (5,88%), jednak różnice te nie były znamienne statystycznie. W grupie kobiet blaszki miażdżycowe występowały u 20% kobiet z ŁZS oraz u 20%, nie stwierdzono blaszek miażdżycowych u kobiet z grupy kontrolnej, bez różnicy istotnej statystycznej tych wartości. Stwierdzono, że obecność blaszek miażdżycowych u chorych z ZZSK oraz mężczyzn z tym rozpoznaniem wykazuje znamienne statystycznie korelację z wiekiem i czasem trwania choroby, w grupach tych częściej stosowano ksLMPch. Palenie papierosów jako czynnik ryzyka S-N występował częściej u kobiet z ZZSK i obecnymi blaszkami w porównaniu do mężczyzn z ZZSK i miażdżycą. W analizie regresji logistycznej niezależnym predyktorem obecności blaszki miażdżycowej u chorych z ZZSK okazał się wiek.

U chorych z ŁZS zaobserwowano istotną zależność występowania blaszek miażdżycowych od stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. U kobiet z ŁZS istotnym czynnikiem ryzyka występowania blaszek było stężenie cholesterolu całkowitego, natomiast u mężczyzn z ŁZS był nim wskaźnik BMI.

Dla obecności miażdżycy subklinicznej u chorych z ZZSK oraz mężczyzn z tym rozpoznaniem wykazano istotną korelację z wiekiem, czasem trwania choroby a także występowaniem dyslipidemii, stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i wartością wskaźnika AI. W analizie regresji logistycznej jednoczynnikowej w grupie chorych z ZZSK wykazano znamienne statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, stężenia cholesterolu całkowitego i występowania dyslipidemii. W analizie wieloczynnikowej została ona potwierdzona dla wieku i stężenia cholesterolu całkowitego. U pacjentów z ŁZS stwierdzono istotną statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku i nadciśnienia tętniczego. W grupie mężczyzn z ŁZS taka korelacja wystąpiła dla wieku, nadciśnienia tętniczego i wskaźnika BMI. U kobiet z ŁZS obecność miażdżycy subklinicznej korelowała z wiekiem, stężeniem cholesterolu LDL i non-HDL. Mężczyźni z ŁZS i miażdżycą subklinikzną mieli wyższe wartości wskaźnika BMI w porównaniu do kobiet z ŁZS i miażdżycą subklinikzną. W analizie regresji jednoczynnikowej w grupie chorych z ŁZS wykazano znamienne statystycznie zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku i nadciśnienia tętniczego, a w analizie wieloczynnikowej potwierdzono ją dla wieku.

Nie wykazano zależności występowania miażdżycy subklinicznej ani blaszek miażdżycowych od wskaźnika aktywności choroby - BASDAI ani stężenia hsCRP.

Przedstawiona analiza potwierdza silny wpływ tradycyjnych czynników ryzyka na powstawanie zmian o charakterze miażdżycowym. Wykazanie wpływu zapalenia na rozwój miażdżycy wydaje się trudniejsze, ze względu na dynamicznie zmieniające się wartości stężeń hsCRP oraz wartości BASDAI, które w prezentowanym badaniu zostały wybrane jako wskaźniki obecnie toczącego się procesu zapalnego i aktywności choroby, a analizie poddano ich jednorazowe oznaczenia.

8 Implikacje kliniczne badania

Ocena pacjentów ze spodyloartropatiami zapalnymi oprócz rutynowej kontroli objawów klinicznych w obrębie narządu ruchu i parametrów aktywności choroby podstawowej powinna zawierać ocenę występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze (regularne pomiary wartości ciśnienia tętniczego), zaburzenia lipidowe (oznaczanie stężenia: cholesterolu całkowitego, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, TGL) oraz dodatkowo – zgodnie z wytycznymi EULAR – co 5 lat powtarzane szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego według aktualnie obowiązującej skali ryzyka. Ze względu na obecność niestandardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak przewlekły stan zapalny, wysoka aktywność choroby, niekorzystny profil kardiometaboliczny stosowanych leków, tj. NLPZ oraz GKS, należy w sposób indywidualny i krytyczny podchodzić do wartości poziomu ryzyka ocenianego w skalach przeznaczonych dla populacji ogólnej i dokonywać selekcji wśród pacjentów z SpA celem wybrania kandydatów do oceny tętnic szyjnych w badaniu ultrasonograficznym pod kątem obecności blaszek miażdżycowych. Na podstawie uzyskanych danych z badań obrazowych można dokonywać weryfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i reklasyfikować chorych do odpowiednich grup ryzyka, co może implikować działania farmakologiczne dla osiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu LDL i non-HDL.

U większości chorych < 40 r.ż. nie stwierdza się zmian w tętnicach szyjnych. Wskazania do ewentualnej oceny tętnic szyjnych w tej grupie wiekowej pacjentów należy opierać

na wywiadzie klinicznym - podejrzenie rodzinnej hipercholesterolemii i wynikach badań biochemicznych - LDL \geq 190 mg/dl.

W prezentowanym badaniu zwraca uwagę niski odsetek terapii hipolipemizującej: 12,5% w grupie chorych z ŁZS oraz 22,2% u pacjentów z ZZSK przy znacząco częściej występujących zaburzeniach lipidowych: 71% w ŁZS oraz 58,1% w ZZSK. Być może względnie młody wiek chorych oraz brak jawnych klinicznie objawów choroby sercowo-naczyniowej sprzyja zaniechaniu wdrożenia takiego leczenia, szczególnie, jeżeli pominie się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego z zastosowaniem zalecanych skali. W tej sytuacji bezsporne wykazanie obecności blaszek miażdżycowych w badaniach obrazowych mogłoby wpłynąć motywująco zarówno na pacjenta jak i na lekarza w zakresie decyzji o konieczności włączenia leczenia statyną. Należy również pamiętać o przeciwmiażdżycowym działaniu leków hipotensyjnych jakimi są ACE-inhibitory, które powinny być lekami pierwszego wyboru w tej grupie chorych.

Badanie echokardiograficzne wykonywane celem oceny powikłań narządowych u chorych na ZZSK i ŁZS przyczynia się od rozpoznania dodatkowych schorzeń układu krążenia (tj. nieprawidłowości w zakresie zastawki aortalnej, poszerzenia aorty wstępującej, obecności płynu w worku osierdziowym), co uzasadnia stosowanie echokardiografii profilaktycznie. Konieczność powtarzania tego badania i odstępy czasowe pomiędzy badaniami powinny być ustalane indywidualnie. Ocena Holter EKG nie przynosi istotnych klinicznie informacji diagnostycznych odnośnie zaburzeń rytmu i przewodzenia. Wydaje się, że narzędzie to nie powinno być stosowane w celach profilaktycznych, a jedynie przy występujących wskazaniach klinicznych.

9 Wnioski

1. Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z SpA należy używać obecnie obowiązującej skali SCORE2, gdyż ok. 40 - 45% pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka oszacowanego według Pol-SCORE zostanie zakwalifikowanych do grupy ryzyka wysokiego lub bardzo wysokiego zgodnie z modelem SCORE2.
2. U chorych na spondyloartropatie seronegatywne aktualna skala SCORE2 oraz poprzednia Pol-SCORE nie oszacowują właściwie poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest związane z nakładaniem się silnych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na przewlekły proces zapalny.
3. Powikłania narządowe w obrębie układu krążenia przejawiają się najczęściej poszerzeniem średnicy aorty piersiowej wstępującej u chorych z ZZSK oraz zaburzeniami morfologii i funkcji zastawki aortalnej, a także obecnością płynu w osierdziu w całej grupie z SpA.
4. W grupie chorych z ZZSK wiek oraz czas trwania choroby są najsilniejszymi czynnikami ryzyka występowania blaszek miażdżycowych. U pacjentów z ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych wykazuje znamienne korelację ze stężeniem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a u mężczyzn z ŁZS wykazuje istotną zależność od wartości BMI.
5. Badanie USG tętnic szyjnych jest bezpieczną i powtarzalną metodą, możliwą do zastosowania w opiece ambulatoryjnej celem ustalenia występowania blaszek miażdżycowych, co może skutkować reklasyfikacją ryzyka sercowo-naczyniowego.
6. Potrzebne są dalsze badania na większych grupach pacjentów w celu sformułowania wskazań do oceny ultrasonograficznej tętnic szyjnych u chorych z SpA.

10 Streszczenie w języku polskim

Tytuł: Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na spondyloartropatie zapalne

Wstęp : Spondyloartropatie, takie jak ZZSK i ŁZS, stanowią grupę chorób reumatycznych o podłożu autozapalnym. W rozwoju tych schorzeń biorą udział czynniki immunologiczne, a procesy patofizjologiczne przebiegają w sposób podobny do rozwoju miażdżycy w tętnicach. Zalecenia EULAR z 2015/2016 roku wyznaczyły zasady postępowania w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS. Zastosowanie tychże zasad można również rozważyć w przypadku pacjentów z SpA. Niemniej jednak ciągle brakuje wiarygodnych danych potwierdzających słuszność takiego podejścia. Postępowanie u chorych z SpA pozostaje więc nadal obszarem poszukiwań diagnostycznych w celu ustalenia właściwej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Powszechnie stosowane skale ryzyka wciąż pozostają metodami niedoskonałymi w zakresie szacowania rzeczywistego poziomu RSN, na co wskazuje obecność blaszek miażdżycowych u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym lub wysokim.

Cel pracy: Pierwszym, nadrzędnym celem pracy była ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie dostępnych danych klinicznych, biochemicznych oraz informacji zebranych podczas wywiadu ankietowego. Uzyskane dane zastosowano do oceny RSN w skalach: SCORE2 i Pol-SCORE. W badaniu podjęto się próby weryfikacji hipotezy o tym, że skale ryzyka SCORE nie doszacowują rzeczywistego ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z SpA. Za wyznacznik powikłań sercowo-naczyniowych uznano natomiast obecność blaszki miażdżycowej. Za cele szczegółowe badania przyjęto ocenę: częstości występowania standardowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych w obrębie serca u tych chorych z zastosowaniem badania echokardiograficznego oraz 24-godzinnego monitorowania ekg metodą Holtera, a także ocenę związku występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej z wybranymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi oraz aktywnością choroby ocenioną wskaźnikiem BASDAI, stężeniem białka hsCRP, czasem trwania choroby i stosowanym leczeniem. Wyniki przedstawionej pracy mogą pomóc w sformułowaniu zaleceń diagnostyczno-leczniczych u chorych na spondyloartropatie zapalne związanych z oceną poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wdrożeniem odpowiednich metod prewencji powikłań S-N.

Material i metody: Badaniem objęto 95 chorych z rozpoznaniem z SpA: 32 pacjentów z ŁZS i 63 pacjentów z ZZSK, pozostających pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2019 - 2021. U każdego chorego określono występowanie tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek, płeć, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe), BMI oraz niestandardowych czynników ryzyka (wartość BASDAI, stężenie hsCRP), a także stosowanie leków z grupy NLPZ, GKS, ksLMPCh, bLMPCh, statyn i leków hipotensyjnych. Oceniono ryzyko sercowo-naczyniowe w skali Pol-SCORE oraz SCORE2. Wykonano badania dodatkowe: usg tętnic szyjnych z oceną cIMT oraz obecności blaszek miażdżycowych, echokardiografię przezklatkową z użyciem dopplera tkankowego i kolorowego. W 24-godzinnym monitorowaniu EKG metodą Holtera oceniono standardowe parametry Holterowskie. Do grupy badanej dobrano grupę kontrolną porównywalną pod kątem wieku i płci, częstości występowania nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, palenia papierosów oraz BMI bez autozapalnych chorób reumatycznych.

Wyniki: Zaburzenia lipidowe: U chorych z SpA: ZZSK i ŁZS występowały porównywalne stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C oraz HDL-C, non-HDL-C i TGL, a także wskaźnika aterogenności (AI). U pacjentów z ZZSK stwierdzono silną ujemną korelację pomiędzy stężeniem hsCRP a stężeniami TC, LDL-C oraz HDL-C i non-HDL-C.

W 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera w obu grupach badanych: ŁZS i ZZSK stwierdzono znamienne wyższą maksymalną częstość rytmu serca w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,006$ i $p = 0,0002$). W grupie SpA częstość występowania nadkomorowych zaburzeń rytmu serca była silnie zależna od wieku pacjentów ($p = 0,00006$). Czas trwania choroby oraz jej aktywność oceniona wskaźnikiem BASDAI a także stężeniem hsCRP nie wykazywały wpływu na występowanie nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu.

Echokardiogram przezklatkowy: W badanych grupach chorych uzyskano prawidłowe wartości frakcji wyrzutowej lewej komory. Średnica aorty piersiowej wstępującej była istotnie statystycznie większa w grupie chorych z ZZSK w porównaniu do GK ($p = 0,002$) oraz ŁZS ($p = 0,0006$). U pacjentów z ŁZS płyn w worku osierdziowym występował znamienne częściej niż w grupie kontrolnej (ŁZS vs. GK, $p = 0,027$). W grupie chorych z ŁZS wykazano istotną statystycznie większą wartość indeksowanej objętości lewego przedsionka w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,029$). Zmiany morfologiczne i funkcjonalne zastawki aortalnej wystąpiły u 13,68 % chorych z SpA (u 15,87 % chorych z ZZSK z przewagą mężczyzn, a w grupie z ŁZS u 9,37%).

W ocenie USG tętnic szyjnych stwierdzono istotną statystycznie większą grubość cIMT u chorych z ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,003$). Wartość cIMT była znamienne statystycznie większa u kobiet z ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,001$) oraz u kobiet z ŁZS w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,023$). Miażdżycza subkliniczna występowała znamienne statystycznie częściej u chorych z ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,032$). U pacjentów z ZZSK występował trend w kierunku częstszego występowania blaszek miażdżycowych ($p = 0,056$).

Analiza zależności występowania blaszek miażdżycowych i miażdżycy subklinicznej w podgrupach chorych wykazała, że obecność blaszek miażdżycowych u chorych z ZZSK oraz w podgrupie mężczyzn z tym rozpoznaniem wykazuje znamienne statystycznie korelację z wiekiem i czasem trwania choroby. Występowanie blaszek miażdżycowych u chorych z ŁZS wykazuje znamienne zależność od stężenia cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a w podgrupie mężczyzn z ŁZS wykazano istotną statystycznie zależność od wskaźnika BMI. W grupie kobiet z ŁZS występowanie blaszek miażdżycowych wykazywało istotną zależność od stężenia cholesterolu całkowitego. Obecność miażdżycy subklinicznej u chorych z ZZSK oraz w podgrupie mężczyzn z tym rozpoznaniem istotnie koreluje z wiekiem, czasem trwania choroby a także występowaniem dyslipidemii, stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i wartością wskaźnika AI. Występowanie miażdżycy subklinicznej u chorych z ŁZS wykazuje istotną statystycznie zależność od wieku i nadciśnienia tętniczego. U mężczyzn z ŁZS wykazano znamienne zależność występowania miażdżycy subklinicznej od wieku, wskaźnika BMI oraz nadciśnienia tętniczego. U kobiet z ŁZS obecność miażdżycy subklinicznej korelowała z wiekiem, stężeniem cholesterolu LDL i non-HDL.

Analiza skali oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i reklasyfikacji pacjentów z SpA:

W ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów z SpA w skali Pol-SCORE dominowali pacjenci o ryzyku pośrednim, a w skali SCORE2 o ryzyku wysokim. We wstępnej ocenie w skali SCORE2 w grupie chorych z ZZSK bardzo wysokie ryzyko sercowo naczyniowe stwierdzono u 7,14% pacjentów, a w grupie z ŁZS u 10% chorych. Natomiast obecność blaszek miażdżycowych wykazano u 30,95% pacjentów z ZZSK oraz 20% pacjentów z ŁZS. Obecnie zalecana skala ryzyka SCORE2 nie doszacowuje ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z SpA.

Wnioski: Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego należy używać obecnie obowiązującej skali SCORE2 ze względu na zaniżoną ocenę RSN w grupie ryzyka niskiego i umiarkowanego

w modelu Pol-SCORE. Aktualna skala SCORE2 nadal nie może być uznana za precyzyjną metodę szacowania poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z SpA, gdyż pacjenci z obecnymi blaszkami miażdżycowymi kwalifikowani są w tym modelu do ryzyka wysokiego lub niskiego/pośredniego. Potwierdza to wpływ nakładania się silnych tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na przewlekły proces zapalny, co przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych u tych chorych. Powikłania narządowe w obrębie układu krążenia przejawiają się najczęściej poszerzeniem średnicy aorty piersiowej wstępującej u chorych z ZZSK, zmianami w obrębie zastawki aortalnej oraz obecnością płynu w osierdziu w całej grupie z SpA. W grupie chorych z ZZSK wiek i czas trwania choroby są najsilniejszymi czynnikami ryzyka obecności blaszek miażdżycowych. Obecność blaszek miażdżycowych u chorych z ŁZS wykazuje znamienne korelację ze stężeniem cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, a w podgrupie mężczyzn z ŁZS wykazano istotną statystycznie zależność od wskaźnika BMI. Badanie USG tętnic szyjnych jest bezpieczną i powtarzalną metodą, możliwą do zastosowania w opiece ambulatoryjnej celem ustalenia występowania blaszek miażdżycowych u chorych z SpA bez jawnych klinicznie objawów miażdżycy, co może skutkować reklasyfikacją ryzyka sercowo-naczyniowego.

11 Streszczenie w języku angielskim (Summary)

Summary:

Title: Assessment of cardiovascular risk in patients with spondyloarthritis

Introduction: Spondyloarthritis such as ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), are a group of inflammatory rheumatic diseases. Immune factors are involved in the development of these diseases, and the pathogenesis of these diseases is similar to the processes involved in the formation of atherosclerosis. The European League against Rheumatism (EULAR) has developed a set of recommendations for the assessment of cardiovascular risk in patients with RA. The implementation of these principles may also be considered in patients with SpA. However, there is still a lack of reliable data confirming the validity of this approach. Therefore, the management of patients with SpA still remains an area of diagnostic research in terms of establishing the appropriate method of assessing cardiovascular risk.

Commonly used risk scores are still imperfect in estimating the true level of cardiovascular risk, which is indicated by the presence of atherosclerotic plaques in patients at moderate or high risk.

Aim of the study: The first, primary aim of the study was to assess cardiovascular risk based on available clinical and biochemical data and information collected during a survey. The obtained data was used to assess CVD risk by utilizing the SCORE2 and Pol-SCORE scales. The study attempted to verify the hypothesis that the SCORE risk scales underestimate the true cardiovascular risk in the group of patients with SpA. The presence of atherosclerotic plaque was acknowledged to be a determinant of cardiovascular complications. The specific aims of the study were to assess: the frequency of the presence of standard cardiovascular risk factors in patients with SpA, organ complications within the heart using echocardiogram and 24-hour Holter ECG and the assessment of the relationship between the occurrence of atherosclerotic plaques and subclinical atherosclerosis with selected clinical and biochemical parameters, disease activity assessed on the BASDAI, hsCRP, disease duration and pharmacological treatment. The results of the study may assist in developing a set of diagnostic and treatment recommendations for patients with SpA which will help healthcare professionals to accurately estimate cardiovascular risk and will help to implement the effective methods for the prevention of CVD complications.

Material and methods: Ninety five subjects meeting the diagnostic criteria for SpA (32 with PsA and 63 with AS), hospitalized at the Department of Rheumatology and Internal Diseases in the University Clinical Hospital in Wrocław in 2019 - 2021, were enrolled in the study.

The study group underwent evaluation for the presence of traditional cardiovascular risk factors (age, gender, smoking, hypertension, lipid disorders), BMI and non-standard risk factors (BASDAI, hsCRP concentration), the use of NSAIDs, GCS, DMARDs, statins and antihypertensive drugs. Cardiovascular risk was assessed using the Pol-SCORE and SCORE2 scales. Additional tests were performed: ultrasound of the carotid arteries with the measurement of cIMT and the presence of atherosclerotic plaques, and transthoracic echocardiography using tissue and color Doppler. Standard Holter parameters were assessed in 24-hour Holter ECG monitoring. The study group included a control group comparable in terms of age and gender, incidence of hypertension, lipid disorders, smoking and BMI without autoinflammatory rheumatic diseases.

Results: Lipid disorders: In patients with AS and PsA, there were comparable levels of TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C and TGL, as well as in the analogous atherogenic index (AI) values. In patients with AS, a strong negative correlation was found between the hsCRP concentration and the levels of TC, LDL-C, HDL-C and non-HDL-C.

24-hour Holter ECG recording: in both study groups (PsA and AS) showed a higher maximum heart rate than in the control group ($p = 0.006$ and $p = 0.0002$). In the SpA group, the incidence of supraventricular arrhythmias was strongly dependent on the age ($p = 0.00006$). The duration of the disease and its activity assessed by the BASDAI index and the hsCRP concentration did not affect the occurrence of supraventricular and ventricular arrhythmias.

Transthoracic echocardiogram: In the studied groups of patients, normal values of left ventricle ejection fraction were obtained. The diameter of the ascending aorta was statistically significantly larger in patients with AS compared to the control group ($p = 0.002$) and to PsA ($p = 0.0006$). In patients with PsA, pericardial fluid was present significantly more often than in the control group (PsA vs. CG, $p = 0.027$). In the group of PsA patients, there was a statistically significant difference in the left atrium volume index (LAVI) compared to the control group ($p = 0.029$). Morphological and functional changes of the aortic valve occurred in 13.68% of patients with SpA (in 15.87% of AS patients with a predominance of men, and in 9,37 % in the PsA group).

Ultrasound assessment of the carotid arteries demonstrated a statistically significant difference in the cIMT in patients with AS compared to the control group ($p = 0.003$). The cIMT value was found to be higher in women with AS compared to the control group ($p = 0.001$) and in women with PsA compared to the control group ($p = 0.023$). Subclinical atherosclerosis occurred

significantly more often in patients with AS compared to the control group ($p = 0.032$). A trend towards a higher incidence of atherosclerotic plaques was observed in patients with AS ($p = 0.056$). The analysis of the relationship between the occurrence of atherosclerotic plaques and subclinical atherosclerosis in the studied subgroups of patients, demonstrated that the presence of atherosclerotic plaques in patients with AS, including in the subgroup of men with this disease, was determined to have a statistically significant correlation with age and the duration of the disease. The occurrence of atherosclerotic plaques in patients with PsA shows a significant dependence on the level of total cholesterol and triglycerides, and in the subgroup of men with PsA it showed a strong dependence on the BMI. In the group of women with PsA, the appearance of atherosclerotic plaques was significantly dependent on the level of total cholesterol. The presence of subclinical atherosclerosis in patients with AS and in the subgroup of men with this disease, was determined to have a significant correlation with age, disease duration, as well as the occurrence of dyslipidemia, total cholesterol, LDL cholesterol and the AI. The occurrence of subclinical atherosclerosis in patients with PsA shows a statistically significant relationship with age and hypertension. In men with PsA, the occurrence of subclinical atherosclerosis has been shown to depend on age, BMI and arterial hypertension. In women with PsA, the presence of subclinical atherosclerosis correlated with age and LDL-C as well as non HDL-C levels.

Analysis of cardiovascular risk assessment scales and reclassification of SpA patients:

In the cardiovascular risk assessment of SpA patients, the Pol-SCORE scale was dominated by patients with intermediate risk, while the SCORE2 scale was dominated by high-risk patients. In the initial assessment using the SCORE2 scale, a very high cardiovascular risk was found in 7.14% of patients with AS and in 10% of patients in the group with PsA. However, the presence of atherosclerotic plaques was detected in 30.95% of patients with AS and in 20% of patients with PsA. The currently recommended SCORE2 risk score underestimates cardiovascular risk in patients with SpA.

Conclusions: The currently applicable SCORE2 scale should be used to assess cardiovascular risk, due to the underestimation of cardiovascular risk in the low and moderate risk groups in the Pol-SCORE model. The current SCORE2 scale still cannot be considered as a precise method for estimating the level of cardiovascular risk in patients with SpA, because patients with atherosclerotic plaques are classified in this model as high or low/intermediate risk.

This confirms the influence of the overlap of strong traditional cardiovascular risk factors on the chronic inflammatory process, which accelerates the development of atherosclerotic lesions in these patients. Target organ damage in the circulatory system is most often manifested by the enlargement of the diameter of ascending thoracic aorta in patients with AS, changes in the aortic valvae and the presence of fluid in the pericardium in the entire SpA group. In patients with AS age and duration of the disease are the strongest risk factors for the occurrence of atherosclerotic plaques. In patients with PsA, the presence of atherosclerotic plaques shows a significant correlation with the concentration of total cholesterol and triglycerides, and in men with PsA it shows a strong dependence on BMI. Carotid ultrasound examination is a safe and repeatable method that can be used in outpatient care to determine the presence of atherosclerotic plaques in patients with SpA without clinical symptoms of atherosclerosis, which could lead to the reclassification of cardiovascular risk.

12 Spis tabel i rycin

12.1 Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej (axSpA) według ASAS 2010	22
Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii obwodowej według ASAS 2011	22
Tabela 3. Definicja zapalnego bólu krzyża.....	22
Tabela 4. Zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (na podstawie: Arthritis Rheum., 1984; 27: 361)	24
Tabela 5. Kryteria CASPAR rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów (na podstawie: Arthritis Rheum., 006; 54: 2665–2673)	27
Tabela 6. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego po rozpoznaniu otyłości.....	29
Tabela 7. Skale użyte do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego: charakterystyka i parametry kliniczne	41
Tabela 8. Charakterystyka grup badanych i grupy kontrolnej pod kątem występowania tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.....	44
Tabela 9. Charakterystyka grup badanych z oceną aktywności choroby i reakcji zapalnej.....	44
Tabela 10. Leczenie kardiologiczne stosowane w podgrupach chorych na ZZSK i ŁZS oraz w grupie kontrolnej – leki hipotensyjne i hipolipemizujące	46
Tabela 11. Leczenie reumatologiczne - przeciwzapalne w tym leki biologiczne stosowane w grupach chorych na ŁZS i ZZSK	47
Tabela 12. Wyniki stężeń cholesterolu i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej oraz wskaźnika aterogenności w grupach chorych na ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej.....	47
Tabela 13. Wyniki stężeń cholesterolu i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej w grupach kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK.....	48
Tabela 14. Ocena zaburzeń rytmu i przewodzenia w 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera u chorych na ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej	60
Tabela 15. Zależność występowania przedwczesnych pobudzeń nadkomorowych i napadowych częstoskurczów nadkomorowych od wieku i wybranych parametrów u chorych na spondyloartropatie (ZZSK i ŁZS łącznie).....	61
Tabela 16. Zależność występowania przedwczesnych pobudzeń komorowych (VE), VE pary, nsVT od wieku i wybranych parametrów u chorych na spondyloartropatie.....	61

Tabela 17. Porównanie wybranych parametrów echokardiograficznych w badaniu TTE pomiędzy grupą chorych na ŁZS, ZZSK a grupą kontrolną.....	64
Tabela 18. Zależność poszerzenia średnicy aorty piersiowej wstępującej w badaniu TTE w grupach chorych na ŁZS i ZZSK od wybranych parametrów: czasu trwania choroby, aktywności choroby i stężenia hsCRP	64
Tabela 19. Zależność powiększenia wskaźnika objętości lewego przedsionka od wybranych parametrów: czasu trwania choroby, aktywności choroby i stężenia hsCRP.....	64
Tabela 20. Ocena porównawcza grubości kompleksu błona wewnętrzna i środkowa (cIMT), obecności miażdżycy subklinicznej i występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz stężeń hsCRP w grupach chorych na ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	65
Tabela 21. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ŁZS	67
Tabela 22. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ZZSK	68
Tabela 23. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ŁZS	69
Tabela 24. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u chorych na ZZSK	69
Tabela 25. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych na ŁZS	70
Tabela 26. Ocena zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych z ZZSK	70
Tabela 27. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych na ŁZS	71

Tabela 28. Ocena zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u chorych z ZZSK	71
Tabela 29. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS	72
Tabela 30. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK	73
Tabela 31. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS	74
Tabela 32. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej od wybranych parametrów charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK	75
Tabela 33. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS.	76
Tabela 34. Porównanie zależności występowania blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK	76
Tabela 35. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych ŁZS.....	77
Tabela 36. Porównanie zależności występowania miażdżycy subklinicznej w tętnicach szyjnych od wartości stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej, wskaźnika AI, średniej częstości rytmu serca u kobiet i mężczyzn chorych na ZZSK	77
Tabela 37. Porównanie zmiennych charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych	78

Tabela 38. Porównanie zmiennych charakterystyki klinicznej, czynników ryzyka S-N oraz farmakoterapii u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie miażdżycy subklinicznej	79
Tabela 39. Porównanie stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych.	80
Tabela 40. Porównanie stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji lipidowych w osoczu krwi żyłnej u kobiet i mężczyzn chorych na ŁZS i ZZSK, u których stwierdzono występowanie miażdżycy subklinicznej.....	80
Tabela 41. Wskaźniki obecności blaszki miażdżycowej w tt. szyjnych u chorych na ŁZS oceniane metodą regresji logistycznej.....	81
Tabela 42. Wskaźniki obecności blaszki miażdżycowej w tt. szyjnych u chorych na ZZSK oceniane metodą regresji logistycznej.....	81
Tabela 43. Wskaźniki miażdżycy subklinicznej u chorych na ŁZS oceniane metodą regresji logistycznej.....	82
Tabela 44. Wskaźniki miażdżycy subklinicznej u chorych na ZZSK oceniane metodą regresji logistycznej.....	82
Tabela 45. Reklasyfikacja chorych z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	91
Tabela 46. Reklasyfikacja mężczyzn z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	92
Tabela 47. Reklasyfikacja kobiet z SpA z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	92

Tabela 48. Reklasyfikacja chorych z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	93
Tabela 49. Reklasyfikacja mężczyzn z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019(Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	93
Tabela 50. Reklasyfikacja kobiet z ŁZS z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019(Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	94
Tabela 51. Reklasyfikacja chorych z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	94
Tabela 52. Reklasyfikacja mężczyzn z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	95
Tabela 53. Reklasyfikacja kobiet z ZZSK z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	95
Tabela 54. Reklasyfikacja badanych w grupie kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	96
Tabela 55. Reklasyfikacja mężczyzn z grupy kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy	

ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	96
Tabela 56. Reklasyfikacja kobiet z grupy kontrolnej z klasy niskiego/umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego szacowanego według wytycznych ESC/EAS 2019 (Pol-SCORE) do klasy ryzyka wysokiego i bardzo wysokiego szacowanego według wytycznych ESC 2021 (SCORE2)	97
Tabela 57. Porównanie odsetka reklasyfikowanych chorych z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej	97
Tabela 58. Porównanie odsetka reklasyfikowanych mężczyzn z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej	98
Tabela 59. Porównanie odsetka reklasyfikowanych kobiet z grup: SpA, ZZSK, ŁZS oraz grupy kontrolnej	98
Tabela 60. Skale ryzyka sercowo naczyniowego u pacjentów z SpA w przewidywaniu obecności blaszki miażdżycowej: AUC, indeks Youdena, punkt odcięcia, czułość i swoistość	106
Tabela 61. Porównanie wartości AUC krzywych ROC dla skali Pol-SCORE i SCORE2 w SpA - przewidywanie obecności blaszki miażdżycowej	107
Tabela 62. Skale ryzyka sercowo naczyniowego u pacjentów z SpA w przewidywaniu obecności miażdżycy subklinicznej: AUC, indeks Youdena, punkt odcięcia, czułość i swoistość	109
Tabela 63. Porównanie wartości AUC krzywych ROC dla skali Pol-SCORE i SCORE2 w SpA - przewidywanie obecności miażdżycy subklinicznej	110
Tabela 64. Docelowe stężenia LDL-C i non-HDL-C w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego	114

12.2 Spis rycin

Rycina 1 a i b. Stężenie hsCRP z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	45
Rycina 2 a i b. Stężenia TGL z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	49
Rycina 3 a i b. Stężenia TC z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	49

Rycina 4 a i b. Stężenia LDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	50
Rycina 5 a i b. Stężenia HDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	50
Rycina 6 a i b. Stężenia non-HDL-C z podziałem na płeć u pacjentów z ŁZS i ZZSK oraz w grupie kontrolnej	51
Rycina 7. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS	51
Rycina 8. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS.....	52
Rycina 9. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS	52
Rycina 10. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS.....	53
Rycina 11. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u chorych z ŁZS	53
Rycina 12. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK	54
Rycina 13. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK.....	54
Rycina 14. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK	55
Rycina 15. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK	55
Rycina 16. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u chorych z ZZSK.....	56
Rycina 17. Zależność stężenia TC od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej	56
Rycina 18. Zależność stężenia LDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej	57
Rycina 19. Zależność stężenia HDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej	57
Rycina 20. Zależność stężenia non-HDL-C od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej..	58
Rycina 21. Zależność stężenia TGL od stężenia hsCRP u badanych z grupy kontrolnej.....	58
Rycina 22. Wartość cIMT w zależności od płci u chorych z ŁZS, ZZSK i w grupie kontrolnej ..	66
Rycina 23. Wstępowanie blaszek miażdżycowych w zależności od płci u chorych z ŁZS, ZZSK oraz w grupie kontrolnej	67
Rycina 24. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z SpA w skali SCORE2.....	86
Rycina 25. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ŁZS w skali SCORE2	86
Rycina 26. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ZZSK w skali SCORE2	87
Rycina 27. Ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie kontrolnej w skali SCORE2	87
Rycina 28. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z SpA w skali Pol-SCORE.....	88
Rycina 29. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ŁZS w skali Pol-SCORE.....	89
Rycina 30. Ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z ZZSK w skali Pol-SCORE.....	89

Rycina 31. Ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów z grupy kontrolnej w skali Pol-SCORE	90
Rycina 32. Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z ŁZS: ocena wstępna z zastosowaniem skali SCORE2, reklasyfikacja z użyciem mnożnika 1.5 oraz po stwierdzeniu w badaniu usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej	100
Rycina 33. Ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z ZZSK: ocena wstępna z zastosowaniem skali SCORE2, reklasyfikacja z użyciem mnożnika 1.5 oraz po stwierdzeniu w badaniu usg tętnic szyjnych obecności blaszki miażdżycowej	102
Rycina 34. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA w wieku 40 - 49 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych	105
Rycina 35. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA w wieku 50 - 69 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych	105
Rycina 36. Krzywa ROC dla skali Pol-SCORE u pacjentów z SpA wieku 40 - 65 lat z oceną obecności blaszek miażdżycowych	106
Rycina 37. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA \geq 40 - 49 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej	108
Rycina 38. Krzywa ROC dla skali SCORE2 u pacjentów z SpA \geq 50 - 69 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej	108
Rycina 39. Krzywa ROC dla skali Pol-SCORE u pacjentów z SpA w wieku 40 - 65 lat z oceną obecności miażdżycy subklinicznej	109

13 Piśmiennictwo

- Agca, R., Heslinga, S. C., Rollefstad, S., Heslinga, M., McInnes, I. B., Peters, M. J. L., Kvien, T. K., Dougados, M., Radner, H., Atzeni, F., Primdahl, J., Södergren, A., Wallberg Jonsson, S., Van Rompay, J., Zabalán, C., Pedersen, T. R., Jacobsson, L., De Vlam, K., Gonzalez-Gay, M. A., ... Nurmohamed, M. T. (2017). EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 17–28.
- Ahlehoff, O., Gislason, G. H., Jørgensen, C. H., Lindhardsen, J., Charlot, M., Olesen, J. B., Abildstrøm, S. Z., Skov, L., Torp-Pedersen, C., & Hansen, P. R. (2012). Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: A Danish Nationwide Cohort Study. *European Heart Journal*, 33(16), 2054–2064.
- Angel, K., Provan, S. A., Gulseth, H. L., Mowinckel, P., Kvien, T. K., & Atar, D. (2010). Tumor Necrosis Factor- α Antagonists Improve Aortic Stiffness in Patients With Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study. *Hypertension*, 55(2), 333–338.
- Arévalo, M., López-Medina, C., Moreno Martínez-Losa, M., Moltó, A., Font, P., Collantes-Estevez, E., & Gratacós, J. (2020). Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. *Joint Bone Spine*, 87(5), 445–448.
- Arida, A., Protogerou, A. D., Konstantonis, G., Konsta, M., Delicha, E. M., Kitas, G. D., & Sfikakis, P. P. (2015). Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity: New Data and Metaanalysis of Published Studies. *The Journal of Rheumatology*, 42(11), 2098–2105.
- Atzeni, F., Nucera, V., Galloway, J., Zoltán, S., & Nurmohamed, M. (2020). Cardiovascular risk in ankylosing spondylitis and the effect of anti-TNF drugs: A narrative review. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 20(5), 517–524.
- Azcui Aparicio, R. E., Carrington, M. J., Ball, J., Abhayaratna, W., Stewart, S., Haluska, B., & Marwick, T. H. (2022). Association of traditional risk factors with carotid intima-media thickness and carotid plaque in asymptomatic individuals with a family history of premature cardiovascular disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 38(4), 739–749.

- Baniaamam, M., Heslinga, S. C., Konings, T. C., Handoko, M. L., Kamp, O., Van Halm, V. P., Van Der Horst-Bruinsma, I. E., & Nurmohamed, M. T. (2022). Aortic root diameter is associated with HLA-B27: Identifying the patient with ankylosing spondylitis at risk for aortic valve regurgitation. *Rheumatology International*, 42(4), 683–688.
- Ben Taarit, C., Kaffel, D., Ben Maiz, H., & Khedher, A. (2008). [Cardiovascular manifestations in ankylosing spondylitis. Concerning 210 cases]. *La Tunisie Medicale*, 86(6), 546–549.
- Ben Tekaya, A., Boukriba, S., Fendri, A., Rouached, L., Saidane, O., Bouden, S., Tekaya, R., Ben Salem, K., Mahmoud, I., Habiba, M., & Abdelmoula, L. (2022). Endothelial dysfunction and increased carotid intima-media thickness in patients with spondyloarthritis without traditional cardiovascular risk factors. *RMD Open*, 8(2), e002270.
- Bengtsson, K., Klingberg, E., Deminger, A., Wallberg, H., Jacobsson, L. T. H., Bergfeldt, L., & Forsblad-d'Elia, H. (2019). Cardiac conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis: Results from a 5-year follow-up cohort study. *RMD Open*, 5(2), e001053.
- Ben-Shabat, N., Shabat, A., Watad, A., Kridin, K., Bragazzi, N. L., McGonagle, D., Comaneshter, D., Cohen, A. D., & Amital, H. (2022). Mortality in Ankylosing Spondylitis According to Treatment: A Nationwide Retrospective Cohort Study of 5,900 Patients From Israel. *Arthritis Care & Research*, 74(10), 1614–1622.
- Bhattad, P. B., Kulkarni, M., Patel, P. D., & Roumia, M. (2022). Cardiovascular Morbidity in Ankylosing Spondylitis: A Focus on Inflammatory Cardiac Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.25633>
- Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(4), S37–S42.
- Bodnár, N., Kerekes, G., Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Némethné, Z. G., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Sipka, S., Soltész, P., Szekanecz, Z., & Szántó, S. (2011). Assessment of Subclinical Vascular Disease Associated with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 38(4), 723–729.
- Califf, R. M., Armstrong, P. W., Carver, J. R., D'Agostino, R. B., & Strauss, W. E. (1996). Task force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *Journal of the American College of Cardiology*, 27(5), 1007–1019.
- Canton, J., Neculai, D., & Grinstein, S. (2013). Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(9), 621–634.

- Castaneda, S., Gonzalez-Juanatey, C., & Gonzalez-Gay, M. A. (2018). Inflammatory Arthritis and Heart Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 24(3), 262–280.
- Chaudhary, H., Bohra, N., Syed, K., Donato, A., Murad, M. H., & Karmacharya, P. (2023). All-Cause and Cause-Specific Mortality in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*, 75(5), 1052–1065.
- Chen, J., Xiang, X., Nie, L., Guo, X., Zhang, F., Wen, C., Xia, Y., & Mao, L. (2023). The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 1079668.
- Chetrit, M., Khan, M. A., & Kapadia, S. (2020). State of the Art Management of Aortic Valve Disease in Ankylosing Spondylitis. *Current Rheumatology Reports*, 22(6), 23.
- Colaco, K., Ocampo, V., Ayala, A. P., Harvey, P., Gladman, D. D., Piguet, V., & Eder, L. (2020). Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology*, 47(6), 928–938.
- Corrado, E., Rizzo, M., Coppola, G., Fattouch, K., Novo, G., Marturana, I., Ferrara, F., & Novo, S. (2010). An Update on the Role of Markers of Inflammation in Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 17(1), 1–11.
- Csenteri, O., Jancsó, Z., Szöllösi, G. J., Andréka, P., & Vajér, P. (2022). Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart*, 9(2), e002087.
- Cushing, S. D., Berliner, J. A., Valente, A. J., Territo, M. C., Navab, M., Parhami, F., Gerrity, R., Schwartz, C. J., & Fogelman, A. M. (1990). Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(13), 5134–5138.
- Dadoun, S., Zeboulon-Ktorza, N., Combescure, C., Elhai, M., Rozenberg, S., Gossec, L., & Fautrel, B. (2013). Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80(1), 29–33.
- Davi, G., & Patrono, C. (2007). Platelet Activation and Atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, 357(24), 2482–2494.

- Del Porto, F., Lagana, B., Lai, S., Nofroni, I., Tinti, F., Vitale, M., Podesta, E., Mitterhofer, A. P., & D'Amelio, R. (2007). Response to anti-tumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *46*(7), 1111–1115.
- Del Rincón, I., Battafarano, D. F., Restrepo, J. F., Erikson, J. M., & Escalante, A. (2014). Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, *66*(2), 264–272.
- Derakhshan, M. H., Goodson, N. J., Packham, J. C., Sengupta, R., Molto, A., Marzo-Ortega, H., Siebert, S., & the BRITSpA and COMOSPA Investigators. (2019). Increased Risk of Hypertension Associated with Spondyloarthritis Disease Duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study. *The Journal of Rheumatology*, *46*(7), 701–709.
- Duman, H., Dilek, N., Demirelli, S., Inci, S., Duman, H., Çetin, M., & Durakoğlugil, M. E. (2019). The relationship between total atrial conduction time and left atrial global strain in patients with psoriasis vulgaris. *Archives of Medical Science*, *15*(4), 865–871.
- Dyck, D. J., Heigenhauser, G. J. F., & Bruce, C. R. (2006). The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiologica*, *186*(1), 5–16.
- Eder, L., Harvey, P., Chandran, V., Rosen, C. F., Dutz, J., Elder, J. T., Rahman, P., Ritchlin, C. T., Rohekar, S., Hayday, R., Barac, S., Feld, J., Zisman, D., & Gladman, D. D. (2018). Gaps in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Disease: An International Multicenter Study. *The Journal of Rheumatology*, *45*(3), 378–384.
- Eder, L., Jayakar, J., Shanmugarajah, S., Thavaneswaran, A., Pereira, D., Chandran, V., Rosen, C. F., & Gladman, D. D. (2013). The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(5), 715–720.
- Engelbertsen, D., & Lichtman, A. H. (2017). Innate lymphoid cells in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, *816*, 32–36.
- Ferraz-Amaro, I., Corrales, A., Atienza-Mateo, B., Vegas-Revenga, N., Prieto-Peña, D., Sánchez-Martín, J., Almeida, C., Quevedo-Abeledo, J. C., Blanco, R., & González-Gay, M. Á. (2021). SCORE2 Assessment in the Calculation of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics*, *11*(12), 2363.

- Forsblad-d'Elia, H., Wallberg, H., Klingberg, E., Carlsten, H., & Bergfeldt, L. (2013). Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *14*(1), 237.
- Friedman, G. D., Klatsky, A. L., & Siegelau, A. B. (1974). The Leukocyte Count as a Predictor of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, *290*(23), 1275–1278.
- Galarza-Delgado, D. A., Azpiri-Lopez, J. R., Colunga-Pedraza, I. J., Guajardo-Jauregui, N., Rodriguez-Romero, A. B., Lugo-Perez, S., Cardenas-de La Garza, J. A., Arvizu-Rivera, R. I., Flores-Alvarado, D. E., Ilizaliturri-Guerra, O., Garcia-Arellano, G., & Garza-Acosta, A. C. (2022). Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients. *Clinical Rheumatology*, *41*(5), 1413–1420.
- García-Gómez, C. (2014). Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World Journal of Orthopedics*, *5*(3), 304. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.304>
- Gawałko, M., Balsam, P., Lodziński, P., Grabowski, M., Krzowski, B., Opolski, G., & Kosiuk, J. (2020). Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases. *Circulation Journal*, *84*(5), 685–694.
- González Mazón, I., Rueda-Gotor, J., Ferraz-Amaro, I., Genre, F., Corrales, A., Calvo Rio, V., Palmou Fontana, N., Portilla, V., Llorca, J., Mata, C., Hernández-Hernández, V., Quevedo-Abeledo, J. C., Rodríguez-Lozano, C., Lopez Medina, C., Ladehesa-Pineda, M. L., Castañeda, S., Vicente, E. F., Fernández-Carballido, C., Martínez-Vidal, M. P., ... González-Gay, M. A. (2021). Subclinical atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. A multicenter study on 806 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *51*(2), 395–403.
- González-Gay, M. A., & Rueda-Gotor, J. (2018). Atherosclerosis in ankylosing spondylitis: Clinical implications. *Polish Archives of Internal Medicine*, *128*(7–8), 409–410.
- Gonzalez-juanatey, C., Llorca, J., Amigo-Diaz, E., Dierssen, T., Martin, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2007). High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, *57*(6), 1074–1080.
- Gonzalez-Juanatey, C., Vazquez-Rodriguez, T. R., Miranda-Filloo, J. A., Dierssen, T., Vaqueiro, I., Blanco, R., Martin, J., Llorca, J., & Gonzalez-Gay, M. A. (2009). The High Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in

- Patients With Ankylosing Spondylitis Without Clinically Evident Cardiovascular Disease. *Medicine*, 88(6), 358–365.
- Grant, C., Woodbury, M., Skougaard, M., Boldsen, J. K., Ogdie, A., Klerman, E. B., Merola, J. F., & Perez-Chada, L. (2023). Sleep Problems in Patients with Psoriatic Arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of Rheumatology*, jrheum.2022-1169.
- Hansson, G. K., & Libby, P. (2006). The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*, 6(7), 508–519.
- Hassan, S., Milman, U., Feld, J., Eder, L., Lavi, I., Cohen, S., & Zisman, D. (2016). Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in rheumatic diseases: An analytical cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 18(1), 261.
- Heslinga, S. C., Van Dongen, C. J., Konings, T. C., Peters, M. J., Van Der Horst-Bruinsma, I. E., Smulders, Y. M., & Nurmohamed, M. T. (2014). Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis—A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 14–19.
- Hintenberger, R., Affenzeller, B., Vladychuk, V., & Pieringer, H. (2023). Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis—A systematic review. *Clinical Rheumatology*. z
- Huffer, L. L., & Furgerson, J. L. (2006). Aortic root dilatation with sinus of valsalva and coronary artery aneurysms associated with ankylosing spondylitis. *Texas Heart Institute Journal*, 33(1), 70–73.
- Hung, Y.-M., Cheng, C.-C., Wann, S.-R., & Lin, S.-L. (2015). Ankylosing Spondylitis Associated with Pulmonary Arterial Hypertension. *Internal Medicine*, 54(4), 431–434.
- Hwang, S.-J., Ballantyne, C. M., Sharrett, A. R., Smith, L. C., Davis, C. E., Gotto, A. M., & Boerwinkle, E. (1997). Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 96(12), 4219–4225.
- Iung, B., & Vahanian, A. (2011). Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature Reviews Cardiology*, 8(3), 162–172.
- Kerola, A. M., Kazemi, A., Rollefstad, S., Lillegraven, S., Sexton, J., Wibetoe, G., Haavardsholm, E. A., Kvien, T. K., & Semb, A. G. (2022). All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: A nationwide registry study. *Rheumatology*, 61(12), 4656–4666.
- Khan, M. A. (2002). Update on Spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine*, 136(12), 896.

- Kibari, A., Cohen, A. D., Gazitt, T., Bitterman, H., Lavi, I., Feldhamer, I., Shalom, G., Greenberg-Dotan, S., & Zisman, D. (2019). Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: A population-based case control study. *Clinical Rheumatology*, *38*(8), 2069–2075.
- Kisilevsky, R., & Manley, P. N. (2012). Acute-phase serum amyloid A: Perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*, *19*(1), 5–14.
- Koza, Y., Tas, M. H., Simsek, Z., & Gundogdu, F. (2017). Ventricular Tachycardia in A Patient with A Previous History of Endocarditis and Ankylosan Spondylitis: A Challenging Case. *The Eurasian Journal of Medicine*, *48*(3), 222–224.
- Kremer, J. M. (2016). The Corrona US registry of rheumatic and autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*(5 Suppl 101), S96–S99.
- Kucuk, M., Korucuk, N., Tosun, V., Cavusoglu, M., & Basarici, İ. (2018). Assessment of left atrial function using speckle tracking echocardiography in ankylosing spondylitis: A case-control study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, *34*(12), 1863–1868.
- Kwon, O. C., & Park, M.-C. (2022). Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *24*(1), 141.
- Kyaw, T., Tipping, P., Bobik, A., & Toh, B.-H. (2017). Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis. *Autoimmunity*, *50*(1), 52–56.
- Lam, S. H., So, H., Cheng, I. T., Li, E. K., Wong, P., Li, T. K., Lee, A. P.-W., & Tam, L.-S. (2021). Association of C-reactive protein and non-steroidal anti-inflammatory drugs with cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis: A time-dependent Cox regression analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, *13*, 1759720X2110277.
- Liew, J. W., Ward, M. M., Reveille, J. D., Weisman, M., Brown, M. A., Lee, M., Rahbar, M., Heckbert, S. R., & Gensler, L. S. (2020). Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Association With Incident Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care & Research*, *72*(11), 1645–1652.
- Lo Gullo, A., Rodríguez-Carrio, J., Aragona, C. O., Dattilo, G., Zito, C., Suárez, A., Loddo, S., Atteritano, M., Saitta, A., & Mandraffino, G. (2018). Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: Association with vitamin D and inflammation. *Atherosclerosis*, *271*, 214–222.

- Lucke, M., Messner, W., Kim, E. S. H., & Husni, M. E. (2016). The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *18*(1), 178.
- Ma, Y., Pan, Z., Fan, D., Xu, S., & Pan, F. (2022). The increased risk of atrial fibrillation in inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Immunological Investigations*, *51*(4), 1095–1107.
- Mach, F., Schönbeck, U., Sukhova, G. K., Bourcier, T., Bonnefoy, J.-Y., Pober, J. S., & Libby, P. (1997). Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for CD40–CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(5), 1931–1936.
- Mancia(Chairperson), G., Kreutz(Co-Chair), R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, K., Cunha, P. G., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension, Publish Ahead of Print*.
- Markuszeski, L., Bissinger, A., Janusz, I., Narbutt, J., Jedrzejowska, A. S., & Zalewska, A. (2007). Heart Rate and Arrhythmia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Archives of Medical Research*, *38*(1), 64–69.
- Martínez-Vidal, M. P., Andrés, M., Jovaní, V., Santos-Ramírez, C., Romera, C., & Fernández-Carballido, C. (2020). Role of Carotid Ultrasound and Systematic Coronary Risk Evaluation Charts for the Cardiovascular Risk Stratification of Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *47*(5), 682–689.
- Martínez-Vidal, M. P., & Fernández-Carballido, C. (2018). Is the SCORE chart underestimating the real cardiovascular (CV) risk of patients with psoriatic arthritis? Prevalence of subclinical CV disease detected by carotid ultrasound. *Joint Bone Spine*, *85*(3), 327–332.
- Martín-Martínez, M. A., Castañeda, S., Sánchez-Alonso, F., García-Gómez, C., González-Juanatey, C., Sánchez-Costa, J. T., Belmonte-López, M. A., Tornero-Molina, J., Santos-Rey, J., Sánchez González, C. O., Quesada, E., Moreno-Gil, M. P., Cobo-Ibáñez, T., Pinto-Tasnde, J. A., Babío-Herráez, J., Bonilla, G., Juan-Mas, A., Manero-Ruiz, F. J., Romera-Baurés, M., ... for the CARMA Project Collaborative Group. (2021). Cardiovascular mortality and cardiovascular event rates in patients with inflammatory rheumatic diseases in

- the CARdiovascular in rheuMATology (CARMA) prospective study—Results at 5 years of follow-up. *Rheumatology*, 60(6), 2906–2915.
- Mathieu, S., Pereira, B., & Soubrier, M. (2015). Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(5), 551–555.
- McGettigan, P., & Henry, D. (2011). Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Medicine*, 8(9), e1001098.
- Mease, P. J., Liu, M., Rebello, S., Hua, W., McLean, R. R., Yi, E., Park, Y., & Ogdie, A. (2020). Characterization of Patients With Axial Spondyloarthritis by Enthesitis Presence: Data from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *ACR Open Rheumatology*, 2(7), 449–456.
- Midtbø, H., Semb, A. G., Matre, K., Rollefstad, S., Berg, I. J., & Gerdtts, E. (2019). Left Ventricular Systolic Myocardial Function in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care & Research*, 71(9), 1276–1283.
- Min, H. K., Lee, J., Ju, J. H., Kwok, S.-K., Youn, H.-J., & Park, S.-H. (2020). Echocardiographic Evaluation of Axial Spondyloarthritis in Korea: Data From the Catholic Axial Spondyloarthritis Cohort. *Journal of Rheumatic Diseases*, 27(1), 30.
- Moroni, L., Farina, N., & Dagna, L. (2020). Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 39(4), 1039–1047. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04963-2>
- Murdaca, G., Colombo, B. M., & Puppo, F. (2011). The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Internal and Emergency Medicine*, 6(6), 487–495.
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Alexandru Popescu, B., Waggoner, A. D., & Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 17(12), 1321–1360.

- Nair, S., Singh Kahlon, S., Sikandar, R., Peddemul, A., Tejovath, S., Hassan, D., Patel, K. K., & Mostafa, J. A. (2022). Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*.
- Nissen, S. E., Yeomans, N. D., Solomon, D. H., Lüscher, T. F., Libby, P., Husni, M. E., Graham, D. Y., Borer, J. S., Wisniewski, L. M., Wolski, K. E., Wang, Q., Menon, V., Ruschitzka, F., Gaffney, M., Beckerman, B., Berger, M. F., Bao, W., & Lincoff, A. M. (2016). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2519–2529.
- Okamura, H., Tsutsui, H., Komatsu, T., Yutsudo, M., Hakura, A., Tanimoto, T., Torigoe, K., Okura, T., Nukada, Y., Hattori, K., Akita, K., Namba, M., Tanabe, F., Konishi, K., Fukuda, S., & Kurimoto, M. (1995). Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature*, *378*(6552), 88–91.
- Ozdowska, P., Kowalik, I., Sadowski, K., Szwed, H., Głuszko, P., Rupiński, R., Kwiatkowska, B., Sikorska-Siudek, K., & Dąbrowski, R. (2021a). Patterns of dyslipidemia in young patients with seronegative spondyloarthropathies without cardiovascular diseases. *Rheumatology*, *59*(5), 285–291.
- Ozdowska, P., Kowalik, I., Sadowski, K., Szwed, H., Głuszko, P., Rupiński, R., Kwiatkowska, B., Sikorska-Siudek, K., & Dąbrowski, R. (2021b). Patterns of dyslipidemia in young patients with seronegative spondyloarthropathies without cardiovascular diseases. *Rheumatology*, *59*(5), 285–291.
- Ozdowska, P., Wardziak, Ł., Kruk, M., Kępk, C., Kowalik, I., Szwed, H., Głuszko, P., Rupiński, R., Kwiatkowska, B., Sikorska-Siudek, K., & Dąbrowski, R. (2018a). Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis in young patients with ankylosing spondylitis. *Polish Archives of Internal Medicine*.
- Ozdowska, P., Wardziak, Ł., Kruk, M., Kępk, C., Kowalik, I., Szwed, H., Głuszko, P., Rupiński, R., Kwiatkowska, B., Sikorska-Siudek, K., & Dąbrowski, R. (2018b). Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis in young patients with ankylosing spondylitis. *Polish Archives of Internal Medicine*.
- Ozkan, Y. (2016). Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Journal of Clinical Medicine Research*, *8*(6), 427–430.
- Palmou-Fontana, N., Martínez-Lopez, D., Corrales, A., Rueda-Gotor, J., Genre, F., Armesto, S., González-López, M. A., Quevedo-Abeledo, J. C., Portilla-González, V., Blanco, R., Hernandez, J. L., Llorca, J., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2020). Disease Activity Influences Cardiovascular Risk Reclassification Based on Carotid Ultrasound in Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, *47*(9), 1344–1353.

- Panagiotopoulos, A., & Fragoulis, G. E. (2023). Comorbidities in Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Clinical Therapeutics*, 45(2), 177–189.
- Peters, M. J. L., Symmons, D. P. M., McCarey, D., Dijkmans, B. A. C., Nicola, P., Kvien, T. K., McInnes, I. B., Haentzschel, H., Gonzalez-Gay, M. A., Provan, S., Semb, A., Sidiropoulos, P., Kitas, G., Smulders, Y. M., Soubrier, M., Szekanecz, Z., Sattar, N., & Nurmohamed, M. T. (2010). EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(2), 325–331.
- Polachek, A., Touma, Z., Anderson, M., & Eder, L. (2017). Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care & Research*, 69(1), 67–74.
- Polakowska, M., Kaleta, D., Piotrowski, W., Topór-Mądry, R., Puch-Walczak, A., Niklas, A., Bielecki, W., Kozakiewicz, K., Pająk, A., Tykarski, A., Zdrojewski, T., & Drygas On Behalf Of Wobasz, W. (2017). Tobacco smoking in Poland in 2003–2014. Multi-centre National Population Health Examination Survey (WOBASZ). *Polish Archives of Internal Medicine*.
- Provan, S. A., Olstad, D. S., Solberg, E. E., Smedslund, G., & Dagfinrud, H. (2018). Evidence of reduced parasympathetic autonomic regulation in inflammatory joint disease: A meta-analyses study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 134–140.
- Pujades-Rodriguez, M., Morgan, A. W., Cubbon, R. M., & Wu, J. (2020). Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLOS Medicine*, 17(12), e1003432.
- Quevedo-Abeledo, J. C., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2022). SCORE2 versus SCORE in patients with systemic lupus erythematosus. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 14, 1759720X2210923.
- Quinn, M. T., Parthasarathy, S., Fong, L. G., & Steinberg, D. (1987). Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(9), 2995–2998.
- Quintal, J., Candjondjo, A. P., Rato, Q., Ferreira, E. M., Sousa, J., Silva, M. J., Casas, J. D., Coelho, R. A., Farinha, J. M., Esteves, A. F., Ferreira, J. S., Duarte, T., Goncalves, S., Seixo, F., & Caria, R. (2023). Differences in 10-year cardiovascular risk estimation using SCORE and SCORE2 risk prediction tools: A moderate risk country population analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 30(Supplement_1), zwad125.330.

- Ramiro, S., Nikiphorou, E., Sepriano, A., Ortolan, A., Webers, C., Baraliakos, X., Landewé, R. B. M., Van Den Bosch, F. E., Boteva, B., Bremander, A., Carron, P., Ciurea, A., Van Gaalen, F. A., Géher, P., Gensler, L., Hermann, J., De Hooge, M., Husakova, M., Kiltz, U., ... Van Der Heijde, D. (2023). ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 19–34.
- Ridker, P. M., Buring, J. E., & Rifai, N. (2001). Soluble P-Selectin and the Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*, 103(4), 491–495.
- Rojas-Giménez, M., López-Medina, C., Ladehesa-Pineda, M. L., Puche-Larrubia, M. Á., Gómez-García, I., Calvo-Gutiérrez, J., Seguí-Azpilcueta, P., Ábalos-Aguilera, M. D. C., Ruíz-Vilchez, D., Escudero-Contreras, A., & Collantes-Estévez, E. (2022). Subclinical Atherosclerosis Measure by Carotid Ultrasound and Inflammatory Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondylarthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 662.
- Roldan, C. A., Chavez, J., Wiest, P. W., Qualls, C. R., & Crawford, M. H. (1998). Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(5), 1397–1404.
- Romand, X., Adeline, F., Dalecky, M., Pflimlin, A., Bellier, A., Barone-Rochette, G., Wendling, D., Gaudin, P., Claudepierre, P., Dougados, M., & Baillet, A. (2022). Systematic assessment of heart valves and cardiac function by echocardiography in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 89(4), 105375.
- Rueda-Gotor, J., Corrales, A., Blanco, R., Fuentevilla, P., Portilla, V., Expósito, R., Mata, C., Pina, T., González-Juanatey, C., Llorca, J., & González-Gay, M. A. (2015). Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: Increased frequency of carotid plaques. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(3), 315–320.
- Rueda-Gotor, J., Quevedo-Abeledo, J. C., Corrales, A., Genre, F., Hernández-Hernández, V., Delgado-Frías, E., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2020). Reclassification into very-high cardiovascular risk after carotid ultrasound in patients with axial spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(4), 724–731.
- Semb, A. G., Ikdahl, E., Hisdal, J., Olsen, I. C., & Rollefstad, S. (2016). Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases. *International Journal of Cardiology*, 223, 331–336.

- Shahane, A. (2013). Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: Epidemiology and pathogenesis. *Rheumatology International*, 33(7), 1655–1667.
- Shaw, P. X., Hörkkö, S., Chang, M.-K., Curtiss, L. K., Palinski, W., Silverman, G. J., & Witztum, J. L. (2000). Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *Journal of Clinical Investigation*, 105(12), 1731–1740.
- Sheedy, F. J., Grebe, A., Rayner, K. J., Kalantari, P., Ramkhelawon, B., Carpenter, S. B., Becker, C. E., Ediriweera, H. N., Mullick, A. E., Golenbock, D. T., Stuart, L. M., Latz, E., Fitzgerald, K. A., & Moore, K. J. (2013). CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation. *Nature Immunology*, 14(8), 812–820.
- Simsek, H., Sahin, M., Akyol, A., Akdag, S., Ozkol, H. U., Gumrukcuoglu, H. A., & Gunes, Y. (2013). Increased Risk of Atrial and Ventricular Arrhythmia in Long-Lasting Psoriasis Patients. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–5.
- So, H., & Tam, L.-S. (2022). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease risk in spondyloarthritis-spectrum diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 34(4), 203–208.
- Soehnlein, O., Drechsler, M., Döring, Y., Lievens, D., Hartwig, H., Kemmerich, K., Ortega-Gómez, A., Mandl, M., Vijayan, S., Projahn, D., Garlachs, C. D., Koenen, R. R., Hristov, M., Lutgens, E., Zerneck, A., & Weber, C. (2013). Distinct functions of chemokine receptor axes in the atherogenic mobilization and recruitment of classical monocytes. *EMBO Molecular Medicine*, 5(3), 471–481.
- Solomon, D. H., Giles, J. T., Liao, K. P., Ridker, P. M., Rist, P. M., Glynn, R. J., Broderick, R., Lu, F., Murray, M. T., Vanni, K., Santacrose, L. M., Abohashem, S., Robson, P. M., Fayad, Z., Mani, V., Tawakol, A., & Bathon, J. (2023). Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: A randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 324–330.
- Syngle, A., Verma, I., Krishan, P., Garg, N., & Syngle, V. (2015). Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clinical Rheumatology*, 34(7), 1233–1241.
- Tam, L.-S., Shang, Q., Li, E. K., Tomlinson, B., Chu, T. T. W., Li, M., Leung, Y.-Y., Kwok, L.-W., Wong, K.-C., Li, T. K., Yu, T., Zhu, T. Y., Kun, E. W., Yip, G. W., & Yu, C.-M. (2008). Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 59(9), 1322–1331.

- Tasal, A., Guvenc, T. S., Kul, S., Bacaksiz, A., Erdogan, E., Sonmez, O., Sevgili, E., Dizman, D., Onsun, N., & Ay, N. K. (2015). Atrial conduction abnormalities in patients with psoriasis vulgaris. *Kardiologia Polska*, 73(8), 637–643.
- Toussiro, E. (2021). The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. Current Insights. *Frontiers in Medicine*, 8, 782150.
- Ungprasert, P., Srivali, N., & Kittanamongkolchai, W. (2016). Psoriasis and risk of incident atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 82(5), 489.
- Upala, S., Shahnawaz, A., & Sanguankeo, A. (2017). Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(5), 406–410.
- Ursini, F., Leporini, C., Bene, F., D'Angelo, S., Mauro, D., Russo, E., De Sarro, G., Olivieri, I., Pitzalis, C., Lewis, M., & Grembiale, R. D. (2017). Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 5346.
- Venetsanopoulou, A. I., Pelechas, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2020). The lipid paradox in rheumatoid arthritis: The dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatology International*, 40(8), 1181–1191.
- Verhoeven, F., Prati, C., Chouk, M., Demougeot, C., & Wendling, D. (2021). Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatic diseases: A comprehensive review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(9), 1105–1112.
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337.
- Von Hundelshausen, P., Weber, K. S. C., Huo, Y., Proudfoot, A. E. I., Nelson, P. J., Ley, K., & Weber, C. (2001). RANTES Deposition by Platelets Triggers Monocyte Arrest on Inflamed and Atherosclerotic Endothelium. *Circulation*, 103(13), 1772–1777.
- Wang, Y., Zang, J., Liu, C., Yan, Z., & Shi, D. (2022). Interleukin-17 Links Inflammatory Cross-Talks Between Comorbid Psoriasis and Atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 835671.

- Wasko, M. C. M., Hubert, H. B., Lingala, V. B., Elliott, J. R., Luggen, M. E., Fries, J. F., & Ward, M. M. (2007). Hydroxychloroquine and Risk of Diabetes in Patients With Rheumatoid Arthritis. *JAMA*, *298*(2), 187.
- Westlake, S. L., Colebatch, A. N., Baird, J., Kiely, P., Quinn, M., Choy, E., Ostor, A. J. K., & Edwards, C. J. (2010). The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology*, *49*(2), 295–307.
- Worthley, M. I., & Curtis, M. J. (2006). Coronary aneurysms and ankylosing spondylitis: What stenting option is truly optimal? *International Journal of Cardiology*, *106*(3), 422–423.
- Wu, J. J., & Poon, K.-Y. T. (2013). Association of ethnicity, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *69*(1), 167–168.
- Y. Gunes, M. Tuncer, U. Guntekin, M. Sahin, & L. Yazmalar. (2009). Effects of ankylosing spondylitis on the heart. *Acta Cardiologica*, *3*, 385–392.
- Yuan, S.-M. (2009). Cardiovascular Involvement of Ankylosing Spondylitis: Report of Three Cases. *Vascular*, *17*(6), 342–354.
- Yuan, Y., Yang, J., Zhang, X., Han, R., Chen, M., Hu, X., Ma, Y., Wu, M., Wang, M., Xu, S., & Pan, F. (2019). Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *26*(3), 260–271.
- Zhang, H., Park, Y., Wu, J., Chen, X. ping, Lee, S., Yang, J., Dellsperger, K. C., & Zhang, C. (2009). Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clinical Science*, *116*(3), 219–230.