

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БОЙКО АЛІНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.72-002-02:616.517]-06:[616.13-004.6:616.1]-084

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ В ПЕРВИНІЙ
МЕДИЧНІЙ ДОПОМОЗІ**

Спеціальність: 14.01.38 - Загальна практика - сімейна медицина

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Дисертація подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ А.В. Бойко

Науковий керівник: Хімійон Людмила Вікторівна доктор медичних наук, професор

Київ – 2020 рік

АНОТАЦІЯ

Бойко А.В. Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Загальна практика - сімейна медицина») - Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

У хворих на псоріаз виявлено підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та серцево-судинної смерті. Однак, взаємозв'язок цих подій із впливом традиційних факторів ризику (ФР), запального процесу та розвитку атеросклерозу потребує подальшого вивчення, особливо у групі хворих на ПсА молодого віку. Вивченню зв'язку псоріазу та серцево-судинних захворювань приділяється велика увага вітчизняними та зарубіжними вченими. Результати клінічних досліджень, опублікованих в останні роки, свідчать про наявність патогенетичного зв'язку між ними, що носить багатофакторний характер. Зокрема, було показано, що у псоріатичної хвороби та захворювань серцево-судинної системи є спільні фактори ризику. Велика увага приділяється вивченню загальних механізмів розвитку псоріатичної хвороби та захворювань серцево-судинної системи.

За даними EULAR (2016) ПсА визнано незалежним фактором ризику ССЗ. Також встановлено, що ТКІМ є важливим прогностичним маркером інфаркту міокарду та ішемічного інсульту незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ.

Запобігти розвитку тяжких ускладнень з боку ССЗ та зробити прогноз їх ризику розвитку, можливо застосувавши накоплені данні щодо поєднання традиційних та додаткових ФР ССЗ у хворих на ПсА. Адекватна терапія у хворих на ПсА, рання діагностика та профілактика ФР асимптомного атеросклеротичного ураження, сприяють зниженню частоти несприятливих кардіоваскулярних подій та підвищують виживання у даної категорії пацієнтів.

Дисертація присвячена оптимізації профілактики ССЗ у хворих на ПсА в первинній медичній допомозі (ПМД) шляхом визначення ролі дисліпідемії (ДЛП), факторів імунно-запального процесу, та особливостей розвитку атеросклерозу у даного контингенту хворих.

Дисертація спрямована на вирішення актуального питання в ПМД оптимізації профілактики ССЗ у хворих на ПсА шляхом розробки алгоритму оцінювання традиційних та додаткових факторів серцево-судинного ризику для удосконалення ранньої діагностики атеросклеротичного ураження у пацієнтів даної групи в ПМД.

У нашому дослідженні прийняли участь 80 хворих на псоріатичний артрит та 20 практично здорових осіб. Серед них 60 пацієнтів, хворих на ПсА, віком від 18 до 44 років, середній вік яких склав $39,62 \pm 5,8$ роки (28 (46,66%) жінок та 32 (53,33%) чоловіків), і порівнювана за демографічними показниками група 20 хворих на ПС (група порівняння) $32,3 \pm 5,63$ роки (8 (40%) жінок та 12 (60%) чоловіків) відповідно. Група контролю включала 11 жінок (55%) та 9 чоловіків (45%), середній вік $32,3 \pm 5,63$ відповідно. Тривалість ПсА коливалась від 3 до 20 років. Ретроспективно проведено аналіз даних медичних карт хворих на ПсА з визначенням середнього рівня СРБ.

Було встановлено, що у пацієнтів з ПсА вираженість атеросклеротичного ураження була більш помітною порівняно з пацієнтами з ПС та контрольною групою (профілі ФР були однаковими).

АБ були виявлені лише у хворих на ПсА, в контрольній групі та у хворих на псоріаз АБ за допомогою УЗД не виявлено. Найвищі рівні С-реактивного білка (СРБ), фібриногену (ФГ), ІЛ-10, ІЛ-17, сечової кислоти (СК), товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ), частоти атеросклеротичних бляшок (АБ) були виявлені у пацієнтів групи хворих на ПсА, що може бути підтвердженням наявності патогенетичного зв'язку між додатковими ФР та розвитком більш розповсюдженого атеросклеротичного процесу.

У пацієнтів групи ПсА рівні СРБ, ФГ, ІЛ-10, ІЛ-17, СК, ТКІМ та частота АБ були вірогідно вищими ніж у хворих на ПС та в групі контролю, що може

вказувати на патогенетичний зв'язок додаткових ФР з розвитком атеросклеротичного процесу.

На основі отриманих даних розроблений алгоритм прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в ПМД з метою уточнення індивідуального серцево-судинного ризику і впровадження профілактичних програм.

Наукова новизна роботи полягає у вирішенні актуальної наукової задачі первинної медичної допомоги щодо оптимізації профілактики серцево-судинних ускладнень та удосконалення прогнозування серцево-судинних ускладнень (захворювань) у хворих на ПсА шляхом вивчення доплерографічних особливостей магістральних та периферичних артерій з визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу.

Автором вперше в Україні проведено дослідження особливостей профілю традиційних і додаткових ФР ССЗ у хворих ПсА, визначено взаємозв'язки традиційних ФР із перебігом імунно-запального процесу та їх роль в атерогенезі у даного контингенту хворих.

Виділено 9 найбільш значимих ФР (традиційних і додаткових) для ризику асимптомного атеросклерозу. Встановлено, що найбільший вплив на виникнення атеросклеротичного ураження СА мали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, SCORE, ХС ЛПВЩ, PASI, СРБ (середній рівень за 2 роки), рівень сечової кислоти сироватки крові, DAS 28, куріння (будь-коли за останні 10 років).

З'ясовано місце ФР ССЗ (традиційних і додаткових), маркерів запалення (СРБ, ІЛ-10, ІЛ-17) в діагностиці асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

Вперше розроблено рекомендації щодо скерування на УЗД СА пацієнтів з раннім ПсА в рамках ПМД сімейним лікарем.

Вперше визначена роль та вплив ІЛ-10 та ІЛ-17 на стан судинної стінки та їх взаємозв'язок з іншими ФР ССЗ у хворих на ПсА.

Запропоновано розглянути можливість використання, як препарату вибору, блокатора ІЛ-17 з метою попередження серцево-судинних ускладнень у хворих на

ПсА з важким розповсюдженим псоріазом, підвищенням рівнів СРБ, ЗХС, ТГ, високою активністю за DAS-28 та наявністю сурогатних маркерів атеросклерозу.

Вперше в Україні за допомогою методів математичного прогнозування було розроблено та обґрунтовано алгоритм бального прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного враження сонних артерій у хворих на ПсА (Патент України № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00). На його основі запропоновано алгоритм уточнення серцево-судинного ризику у хворих на ПсА, на основі показників традиційних ФР (тютюнопаління, показники ліпідного обміну) та додаткових ФР (СРБ, СК, DAS28) незалежно від віку та статі, що дозволяє виділити групи хворих із підвищеним серцево-судинним ризиком для подальшого застосування профілактичних програм та призначень для пацієнтів з ПсА без підтверджених ССЗ та ризиком < 5% за шкалою SCORE.

При веденні хворих на ПсА в ПМД рекомендовано проведення визначення ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ у всіх хворих на ПсА молодого віку, як найшвидше від початку захворювання з подальшим моніторингом та /або призначенням ліпідзнижуючої терапії залежно від початкового рівня з метою попередження ССЗ. Пацієнтам за наявності підвищення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ рекомендувати проводити УЗД СА для об'єктивізації стану сонних артерій і раннього початку медикаментозних профілактичних заходів. Частоту повторних обстежень визначати відповідно до ступеню активності основного захворювання, ефективності базисної терапії та комплаєнсу пацієнта. Пацієнтам з та високим середнім рівнем СРБ (за 2 роки) або пацієнтам у яких СРБ не знижується на фоні проведення базисної терапії (як маркер субклінічного запального процесу) рекомендувати проводити УЗД СА та визначати показники ліпідного обміну при першому візиті до лікаря ПМД з метою раннього початку профілактичних заходів, медикаментозної терапії та надалі рекомендувати моніторинг стану СА шляхом проведення УЗД СА кожні 6 місяців.

За умови важкого ступеню активності шкірного ураження Пс (PASI) та високого/середнього рівню СРБ (за 2 роки), підвищення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ високої активності суглобового процесу за DAS-28 та наявності сурогатних

маркерів атеросклерозу доцільно проводити визначення ІЛ-17. За умови високого рівню ІЛ-17 розглянути можливість лікування у даного хворого блокатором ІЛ-17, як препаратом вибору, з метою попередження серцево-судинних ускладнень.

Окрім визначення та корекції традиційних факторів ризику ССЗ у хворих на ПсА молодого віку, таких як, куріння, ДЛП, гіподинамія, проводити моніторинг додаткових фактори ризику СРБ, СК, ФГ в сироватці крові, тривале підвищення яких істотно впливає на збільшення ТКІМ СА, що є ФР ССЗ і опосередковано відображає прогресування системного атеросклеротичного процесу. Рекомендовано застосовувати розроблений нами алгоритм, що відображається у вигляді формули

$$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9.$$
 При значенні $x < 5,26$ імовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій дорівнює 0%, при 5,27 - 8,03 – 30%, при 8,04 - 11,42 – 50%, при 11,43 - 13,20 – 70%, при 11,43 - 13,20 – 90%, а при $> 16,72$ - $>90\%$.

Практичні рекомендації щодо профілактики розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в первинній медичній допомозі було розроблено на основі розробленого способу прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у педагогічний процес кафедри сімейної медицини, кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри первинної медико-санітарної допомоги та сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, у практичну діяльність КНП «Міська поліклініка № 3 Чернівецької міської ради, Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного

медичного університету, Тернопільської міської комунальної лікарні №2, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

Застосування комплексного оцінювання традиційних та додаткових факторів ризику ССЗ та проведення прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА молодого віку дозволить оптимізувати виявлення пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком і покращити точність оцінювання стану серцево-судинної системи лікарем ЗПСЛ для подальшого застосування профілактичних та/або лікувальних заходів; рекомендується проведення регулярного моніторингу серцево-судинного ризику як за SCORE, так і із застосуванням запропонованого алгоритму всім хворим на ПсА незалежно від віку і статі. Пацієнтам із важким псоріазом (за індексом PASI), підвищенням рівню СРБ не дивлячись на проведення патогенетичної терапії, підвищенням ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та високою активністю суглобових проявів (за DAS-28) рекомендувати проводити УЗД СА, з метою раннього початку медикаментозних профілактичних заходів.

Ключові слова: псоріатичний артрит, псоріаз, серцево-судинні захворювання, фактори ризику ССЗ, дисліпідемія, атеросклероз, С-реактивний білок, сечова кислота, ІЛ-10, ІЛ-17, товщина комплексу інтима-медіа.

ABSTRACT

Boyko A.V. Optimization of prevention of cardiovascular diseases in patients with psoriatic arthritis in primary care. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Degree of Philosophy Doctor in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialty "Family medicine") – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2020.

It is known that patients with psoriasis have increased risk of cardiovascular diseases (CVD) and cardiovascular death but the relationship of those events with influence of traditional risk factors (RF), inflammatory process and atherosclerosis

development is not clear. The study of the relationship between psoriasis and cardiovascular disease is given much attention by domestic and foreign scientists. The results of clinical studies published in recent years indicate the presence of a pathogenetic link between them, which is multifactorial. In particular, it has been shown that psoriasis and cardiovascular disease have common risk factors. Much attention is paid to the study of general mechanisms of psoriasis and cardiovascular diseases.

According to EULAR (2016), PSA is recognized as an independent RF for CVD. It has also been established that the thickness of the intima-media complex is an important prognostic marker of myocardial infarction and ischemic stroke, regardless of traditional CVD risk factors.

Prevent the development of severe CVD complications and predict their risk of development, possibly using the accumulated data on the combination of traditional and additional risk factors for CVD in patients with PsA. Adequate therapy in patients with PsA, early diagnosis and prevention of risk factors for asymptomatic atherosclerotic lesions, reduce the incidence of adverse cardiovascular events and increase survival in this category of patients. The dissertation is devoted to optimization of CVD prevention in patients with PsA by determining the role of dyslipidemia (DLP), factors of immuno-inflammatory process, and features of atherosclerosis development in this group of patients.

Our study involved 80 patients with PsA and PS, and 20 almost visual individuals. Our study involved 60 patients with PsA aged 18 to 44 years, with a mean age of 39.62 ± 5.8 years (28 (46.66%) women and 32 (53.33%) men), and the comparable group of patients with PS (comparison group) 32.3 ± 5.63 years (8 (40%) women and 12 (60%) men), respectively. The control group included 11 women (55%) and 9 men (45%), mean age 32.3 ± 5.63 , respectively. The duration of PsA ranged from 3 to 20 years. The data of medical cards of patients with PsA were retrospectively determined with the determination of the average level of CRP.

It was found that in patients with PsA the severity of atherosclerotic lesions was more noticeable compared with patients with PS and the control group (RF profiles were the same).

Atherosclerotic plaques were detected only in patients with PsA, in the control group and in patients with psoriasis atherosclerotic plaques was not detected by ultrasound. The highest levels of C-reactive protein (CRP), fibrinogen (FG), IL-10, IL-17, uric acid (UC), the thickness of the intima-media complex, the frequency of atherosclerotic plaques were found in patients with PsA, which may confirm the presence of a pathogenetic link between additional risk factors and the development of a more common atherosclerotic process.

In patients with the PSA group, the levels of CRP, FG, IL-10, IL-17, UC, the thickness of the intima-media complex and the frequency of atherosclerotic plaques were significantly higher than in patients with PS and in the control group, which may indicate a pathogenetic link between additional RF with the development of atherosclerotic process.

Based on the obtained data, an algorithm for predicting the probability of developing asymptomatic atherosclerotic carotid artery disease in patients with PsA in primary care was developed to clarify the individual cardiovascular risk and implement prevention programs.

The scientific novelty of the work is to solve the current scientific problem of primary care to optimize the prevention of cardiovascular complications and improve the prognosis of cardiovascular complications (diseases) in patients with PsA by studying the ultrasound features of the main and peripheral arteries to determine surrogate markers of atherosclerosis.

For the first time in Ukraine, the author conducted a study of the profile of traditional and additional CVD in patients with PsA, identified the relationship of traditional RF with the course of the immuno-inflammatory process and their role in atherogenesis in this group of patients.

There are 9 most significant RF (traditional and additional) for the risk of asymptomatic atherosclerosis. It was found that the greatest influence on the occurrence of atherosclerotic lesions of the carotid arteries had levels of total cholesterol, LDL cholesterol, SCORE, HDL cholesterol, PASI, CRP (average level for 2 years), serum uric acid level, DAS 28, smoking (any time). last 10 years).

The place of CVD risk factors (traditional and additional), markers of inflammation (CRP, IL-10, IL-17) in the diagnosis of asymptomatic atherosclerotic lesions of the carotid arteries in patients with PsA has been clarified.

For the first time, recommendations for referral to ultrasound of the carotid arteries of patients with early PsA as part of primary care by a family physician have been developed.

For the first time, the role and influence of IL-10 and IL-17 on the condition of the vascular wall and their relationship with other FR CVD in patients with PsA were determined.

For the first time in Ukraine, an algorithm for scoring the probability of developing asymptomatic atherosclerotic carotid arteries in patients with PsA was developed and substantiated using mathematical forecasting methods) (Patent of Ukraine № 140327 IPC (2020.01) A61B8 / 00). Based on it, an algorithm for clarifying the cardiovascular risk in patients with PsA, based on indicators of traditional RF (smoking, lipid metabolism) and additional RF (CRP, UC, DAS28) regardless of age and sex, which allows to identify groups of patients with elevated cardiovascular risk for further use of prophylactic programs and is indicated for patients with PsA without confirmed CVD and a risk of < 5% on the SCORE scale.

In the management of patients with PsA in primary care, it is recommended to determine the total cholesterol, TG, HDL cholesterol, LDL cholesterol in all patients with PsA of young age, as soon as possible from the onset of the disease with subsequent monitoring and / or appointment of lipid-lowering therapy depending on the initial level. CVD prevention. Patients with elevated total cholesterol, TG, LDL cholesterol should be advised to perform an ultrasound examination of the carotid arteries to objectify the condition of the carotid arteries and early initiation of drug prophylactic measures. The frequency of re-examinations should be determined according to the degree of activity of the underlying disease, the effectiveness of basic therapy and patient compliance. Patients with high average CRP (2 years) or patients whose CRP does not decrease on the background of basic therapy (as a marker of subclinical inflammation) to recommend ultrasound of the carotid arteries and

determine lipid metabolism at the first visit to the primary care physician for the purpose of early start of preventive measures, drug therapy and further to recommend monitoring of a condition of carotid arteries by carrying out ultrasonic research of carotid arteries every 6 months.

Given the severe activity of psoriasis skin lesions (PASI) and high / medium levels of CRP (2 years), increased total cholesterol, TG, LDL cholesterol, high activity of the joint process on DAS-28 and the presence of surrogate markers of atherosclerosis, it is advisable to determine IL-17 . Given the high level of IL-17, consider the possibility of treatment in this patient with an IL-17 blocker, as the drug of choice, in order to prevent cardiovascular complications.

In addition to identifying and correcting traditional CVD risk factors in young patients with PsA, such as smoking, DLP, hypodynamics, monitor additional risk factors for CRP, UC, FG in serum, long-term increase of which significantly affects the increase in the thickness of the intima-media complex CA, which is RF CVD and indirectly reflects the progression of the systemic atherosclerotic process. It is recommended to use the algorithm developed by us, which is displayed in the form of a formula

$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$.. When the value of $x < 5.26$, the probability of developing asymptomatic atherosclerotic lesions of the carotid arteries is 0%, at 5.27 - 8.03 - 30%, at 8.04 - 11.42 - 50%, at 11.43 - 13.20 - 70%, at 11.43 - 13.20 - 90%, and at > 16.72 -> 90%.

Practical recommendations for the prevention of asymptomatic atherosclerotic carotid artery disease in patients with PsA in primary care were developed based on the developed method for predicting the likelihood of asymptomatic atherosclerotic carotid artery disease in patients with PsA.

The results of the dissertation are introduced into the scientific and pedagogical process of the Department of Family Medicine of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, in the scientific and pedagogical process of the Department of Family Medicine and Outpatient Care of the National

Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, in the scientific and pedagogical process of the Department of Family Medicine of Bukovynian State Medical University, in the scientific and pedagogical process of the Department of General Practice and Family Medicine of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, in the scientific and pedagogical process of the Department of Primary Health Care and Family Medicine of Ternopil State Medical University Gorbachevsky University, in the practical activities of KNP "City Polyclinic № 3 Chernivtsi City Council, in the practical activities of the Educational and Scientific Medical Complex" University Clinic "of Kharkiv National Medical University, Ternopil City Municipal Hospital G2, KNP" Kyiv Regional Clinical hospital "highly specialized therapeutic department.

The use of comprehensive assessment of traditional and additional risk factors for CVD and prediction of the likelihood of asymptomatic atherosclerotic carotid artery disease in young patients with PsA will optimize the detection of patients with high cardiovascular risk and improve the accuracy of assessment of cardiovascular system for physician-vascular system. further application of preventive and / or curative measures; It is recommended to conduct regular monitoring of cardiovascular risk both for SCORE and using the proposed algorithm for all patients with PsA, regardless of age and sex. Patients with severe psoriasis (PASI index), elevated CRP despite pathogenetic therapy, elevated total cholesterol, TG, LDL cholesterol and high activity of the articular manifestations (according to DAS-28) are recommended to conduct ultrasound examination, early sleep drug prophylactic measures.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, cardiovascular diseases, CVD risk factors, dyslipidemia, atherosclerosis, C-reactive protein, uric acid, IL-10, IL-17, thickness of the intima-media complex.

Список публікацій здобувача

1. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит». Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2018; 1: 69-72. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
2. Бойко АВ. Особливості атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит у порівнянні з хворими на псоріаз. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018; 32:114-126. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
3. Khimion L, Voiko A. Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Журнал «Клиническая медицина Казахстана» JСМК. 2019;1(51):32-37. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
4. Khimion L, Voiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. East European Scientific Journal EESA. 2019; 8(48) 3:18-23. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
5. Khimion L, Voiko A. IL-17 and the features of the course of psoriatic disease and the formation of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. «Science of Europe». 2019; 45(45) 2:15-20. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*

- хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
6. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина».2019; 5-6 (85):113-117.
 7. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 8. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Традиційні фактори ризику та ІЛ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Науково-практичний журнал «Здобутки клінічно та експериментальної медицини» №4(40) – 2019 – С. 136-144. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 9. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors and IL-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis. «Wiadomości Lekarskie»2020; 73(5):914-919. DOI: 10.36740/WLek202005114. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 - 10.Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00. Заявл А. 29.11.2019. Опубл. 10.02.2020. Бюл. № 3. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук,*

- обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 11.Бойко АВ, редактор. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит (огляд літератури). Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченої «Дню Знань» 2017 трав. 18; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2017. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 12.Бойко АВ, редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит». Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченої «Дню Знань». 2018 квіт. 19; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 13.Бойко АВ, редактор. Взаємозв'язок дисліпідемії із запальним процесом у хворих на псоріатичний артрит". Матеріали Конгресу з міжнародною участю "Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи".2018 черв. 7-8; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 14.Бойко АВ, редактор. Оцінка поведінкових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченої «Дню Науки» «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір:

- сьогодення та перспективи». 2019 трав. 16-17; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
15. Khimion L, Voiko A, editor. Interconnection of markers of subclinical atherosclerosis with inflammatory process in psoriatic patients. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» присвяченої 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини. 2019 черв. 06-07; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
16. Бойко АВ, редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE» (16-17 травня 2019 року), 2019 трав. 16-17; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
17. Бойко АВ, редактор. Традиційні фактори ризику та профіль інтерлейкіну 10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020 лютий 19; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2020. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих,*

виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ I.ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ	34
1.1. Вплив тютюнопаління на розвиток серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	35
1.2. Роль ожиріння у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	37
1.3. Роль гіподинамії у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	38
1.4. Роль алкоголю у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	39
1.5.Стрес і тривожно-депресивні розлади і серцево-судинна система.....	39
1.6. Значення дисліпідемії в механізмі розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	40
1.7. Роль додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	42
1.7.1. Роль запалення у процесі атерогенезу у хворих на псоріатичний артрит	43
1.7.2. Гіперурикемія як фактор ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит	47
1.8. Роль товщини комплексу інтима-медіа в діагностиці субклінічного атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит.....	49
РОЗДІЛ II	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 54
2.1. Дизайн дослідження	54

2.2 Клінічна характеристика включених у дослідження хворих	57
2.3. Методи дослідження.....	59
2.3.1. Лабораторні методи дослідження	60
2.3.2. Інструментальні методи дослідження	62
2.3.3. Ультразвукове обстеження сонних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.....	62
2.3.4. Методи статистичної обробки результатів	63
РОЗДІЛ III ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ СТАНОМ СУДИННОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ НА ПСА, ПС ТА В ГРУПІ КОНТРОЛЮ.....	65
3.1. Особливості профілю ФР ССЗ у хворих на ПсА.....	66
3.1.1. Стан ліпідного обміну в обстежених групах пацієнтів.....	71
3.1.2. Рівень серцево-судинного ризику за шкалою SCORE у обстежених групах пацієнтів	72
3.2. Стан судинної стінки та вираженість атеросклерозу у обстежених пацієнті	73
3.3. Запальний процес як фактор ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ПсА	75
3.4. ІЛ-17 та ІЛ-10 як фактори серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит	77
3.5. Взаємозв'язок між традиційними ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА	81
3.6. Взаємозв'язок між додатковими ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА	83
3.7. Взаємозв'язок між імунозапальними ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА	93

3.8. Оцінка впливу факторів ризику на товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій у хворих ПС без ураження суглобів	99
РОЗДІЛ IV.ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ АСИМПТОМНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ	105
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТКИ.....	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБ	Атеросклеротична бляшка
АГ	Артеріальна гіпертензія
АС	Анкілозуючий спондилоартрит
ГУ	Гіперурикемія
ЕД	Ендотеліальна дисфункція
ЗХС	Загальний холестерин
ІА	Індекс атерогенності
ІІ	Інтерлейкін
ІМ	Інфаркт міокарда
ПС	Псоріаз
ПсА	Псоріатичний артрит
РА	Ревматоїдний артрит
РФ	Ревматоїдний фактор
СА	Сонна артерія
СК	Сечова кислота
СМР	Стандартизовані показники смертності
СС	Серцево-судинна система
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ТГ	Тригліцериди
ТКІМ (СА)	Товщина комплексу інтима медіа (сонних артерій)
ФР	Фактори ризику
ХС ЛПВЩ	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХС ЛПДНЩ	Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ШОЕ	Швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Псоріатичний артрит (ПсА) - це запальне захворювання суглобів, ентезисів і хребта, асоційоване з псоріазом [4,3]. В різних популяціях захворюваність на ПсА становить від 3 до 8 на 100000 населення [5,6,7,8,3]. Поширеність даної патології становить близько 1% [9]. ПсА зустрічається у 5-42% пацієнтів з псоріатичною хворобою або в середньому у 3% популяції [10,11,3].

Кількість досліджень присвячених вивченню захворюваності і смертності при ПсА не велика, однак становлено, що до 50% смертей серед хворих на ПсА розвиваються внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ).

За результатами мета аналізу даних, у 43% хворих на ПсА був підвищений ризик розвитку ССЗ, відносно до популяції в цілому. Ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у таких хворих вищий на 68%, захворювань судин головного мозку на 22% і серцевої недостатності на 31% [12,13]. На думку більшості авторів, це може бути пов'язано з наявністю атерогенних дисліпідемій у хворих з ПсА [14,3].

Встановлено, що у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) та іншими запальними захворюваннями суглобів (ПсА) наявний підвищений ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно із загальною сукупністю. Робоча група Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) рекомендувала проводити скринінг, ідентифікацію факторів ризику ССЗ та управління ризиками ССЗ, в основному на основі експертного висновку. Визначено три загальні принципи. По-перше, вищий ризик виникнення ССЗ у пацієнтів з РА, і це також може стосуватися анкілозуючого спондиліту та псоріатичного артриту. По-друге, ревматолог відповідає за управління ризиками ССЗ у пацієнтів із ПсА. По-третє, використання нестероїдних протизапальних препаратів та кортикостероїдів повинно відповідати конкретним рекомендаціям від EULAR та оцінки Міжнародного товариства спондилоартриту. Це оновлення поширюється на докази того, що ризик ССЗ у всьому спектрі підвищений. Це підкреслює необхідність управління ризиками ССЗ у цих пацієнтів.

Усі пацієнти із запальним артритом повинні отримувати систему управління ризиком серцево-судинних захворювань, а оптимальний контроль захворювання

знизить ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Загалом, такі алгоритми, як Framingham та SCORE, можуть бути використані для прогнозування 10-річного ризику ССЗ. Однак ці діагностичні програми ґрунтуються на загальній сукупності і, отже, неадекватні для використання у пацієнтів із РА з огляду на підвищений ризик ССЗ. Тому EULAR рекомендує, що ці програми ризиків слід адаптувати множенням на коефіцієнт 1,5, за умови, що це ще не включено в модель (наприклад, QRISK2). Також рекомендовано використовувати множник 1,5 для оцінки ССР для інших аутоімунних захворюваннях на індивідуальній основі в залежності від активності /тяжкості захворювання.

Докази впливу псоріазу на ризик ССЗ не настільки очевидні, але в недавньому дослідженні було показано, що при ранньому дебюті важкого псоріазу серцево-судинний ризик можна порівняти з ризиком ССЗ при РА

Наприклад, у великому датському когортному дослідженні було показано, що ризик інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів з РА порівнянний з ризиком у хворих на цукровий діабет (ЦД) [5]. Крім того, у цьому ж дослідженні було виявлено ризик розвитку ІМ при РА бути приблизно на 70% вище, ніж у загальній популяції, що відповідає ризику осіб, які не мають РА, які на 10 років старші. Щодо смертності від РА, метааналіз, що включає вісім досліджень з подальшим спостереженням, починаючи з 1955 року до 1995 р. можна зробити висновок, що стандартизовані показники смертності (СМР) в РА були підвищеними порівняно з загальною сукупністю (тобто, об'єднані СМР 1,47, 95% ДІ 1,19 до 1,83) і що ці СМР з часом не змінювались [15,16]. Дані Норфолкського артриту Реєстрація з подальшим спостереженням до 2012 року виявила порівнянні результати зі збільшенням смертності за всіма причинами у пацієнтів з РА порівняно із загальною сукупністю разом зі стабільними СМР за останні 20 років [17]. Нові дані посилюють уявлення про перевищення ризику ССЗ. Захворюваність та смертність від ССЗ у пацієнтів з РА пов'язані як з традиційними, так і новими факторами ризику ССЗ. Нові фактори ризику включають запалення, наявність каротидних бляшок, антицитрулінове білкове антитіло та позитивність на

ревматоїдний фактор (РФ), позасуглобові прояви РА, функціональну інвалідність та гіпотиреоз [18,19]

Останні дослідження виявляють збільшення СМР при анкілозуючому спондилоартриті (АС), коливаючись від 1,6 до 1,9 [20,21,22]. Ці дослідження повідомляють про смерть походження крові або інфекцію як основну причину смерті у цих пацієнтів [20–22]. У порівнянні з контролем, у пацієнтів з АС спостерігається збільшення ризик смерті судин та випадки ССЗ [23–31]. Дисліпідемія, [31] підвищена поширеність гіпертонії, [23,25,26,32] цукровий діабет [23,26,29] та збільшення товщини комплексу інтими-медії (ТКІМ) або атеросклеротичні бляшки [33–35]. в АС. Крім того, спостерігається підвищена поширеність (не) атеросклеротичної хвороби серця при АС, таких як дисфункція аортального клапана та порушення провідності, але наразі невідомо, чи впливає це та в якій мірі це впливає на ризик ССЗ діапазон від 0,8 до 1,6 [21,38]. В цілому пацієнти з ПсА мають підвищений ризик виникнення ССЗ; однак, дані про інсульт є більш суперечливими [38,40–42]. Так само, на ризик ССЗ Пс, мабуть, впливає посилення поширеності факторів ризику ССЗ, таких як гіпертонія [41–44] та підвищена жорсткість артерії [45–47].

За результатами досліджень "Дослідження здоров'я медсестер" [3,48] встановлено підвищений ризик нефатального ІМ у жінок з підтвердженим ПсА у порівнянні з жінками лише з Пс 4,18 (95%). Включені до дослідження групи були співставні за віком, індексом маси тіла, курінням, фізичною активністю, вживанням алкоголю, расою, сімейною історією ССЗ, традиційними факторами ризику ССЗ та використанням сучасних методів лікування.

В Клініці Псоріатичного Артриту Університету Торонто, з даними Канадського Медичного Огляду Гладман та співавт. [3,49] порівнювали поширеність ССЗ у хворих на ПсА. Дослідження включало 428 хворих (234 чоловіків і 194 жінок), 53 з яких померли до кінця спостереження. Результати даного дослідження виявили підвищений ризик смертності у порівнянні з загальною популяцією у групі хворих ПсА. Причинами летальності були найчастіше ССЗ (17 хворих) і дихальної сисеми (10 хворих), рідше – онкологічні

зхворювання (8), травми і отруєння (7). Результати цього дослідження вказують на те, що висока активність запалення і тяжкість ПсА, яка виявляється ступенем вираженості рентгенологічної деструкції, величиною швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і необхідністю медикаментозної терапії є прогностичними факторами, які асоційовані з високою смертністю. При значенні ШОЕ вище 15 мм/год у дебюті захворювання смертність у хвориз ПсА становила 17%, в той час як при нормальних показниках – 3,2%. При наявності рентгенологічної деструкції в кістковій системі летальність складала 30%, а без неї – 4,3%. Летальність у групі хворих, які раніше отримували будь-яку медикаментозну терапію становила 14,4%, а у хворих які не отримували – 10,5%. Виявлено, що стандартизований коефіцієнт поширеності для ІМ для хворих на ПсА, у порівнянні з загальною кількістю населення, становив 2,57 (95% ДІ 1,73-3,8), що також підтверджує значний зв'язок між ПсА та ризиком розвитку ІМ [3].

У. Алі і співавт. за даними проведеного дослідження встановили, що ССЗ є найчастішою причиною смерті (23,6%) у хворих на ПсА, також частоту складають онкологічні захворювання [3,50].

Актуальність теми. Пошуком ідеальної системи оцінки ризику ССЗ займалися багато вчених. Відомі та широко використовувані шкали розрахунку ризику мають і свої переваги, і свої недоліки. Відповідно до актуальних Європейських (2016) та українських(2016) рекомендацій профілактики ССЗ, серцево-судинний ризик рекомендовано розглядати як імовірність виникнення серцево-судинних подій спричинених наявністю атеросклерозу, за певний проміжок часу в конкретної особи [195].

Для оцінки серцево-судинного ризику рекомендовано використовувати систему SCORE. Дана шкала оцінює 10-річний ризик розвитку найближчої фатальної події атеросклеротичного генезу: інфаркту міокарда, інсульту, розриву аневризми аорти, та ін. Ця шкала дозволяє швидко оцінити ризик загальної серцево-судинної смертності. Мороз Г. З. та співавт., 2017, Устінов О. В., 2016 виявили наявні обмеження у шкалі SCORE. За результати їх дослідження ці обмеження полягають у тому що для оцінки ризику враховуються лише такі

традиційні фактори, вік, статус тютюнопаління, систолічний артеріальний тиск та рівень загального холестерину в крові. За шкалою SCORE хворий з нормальним рівнем загального холестерину знаходиться в групах низького або помірною ризику [136,195].

За даними Шекера О. Г. та співавт., 2016 розроблених програмх для первинної профілактики у осіб з дисліпідеміями та високим і дуже високим ризиком за шкалою SCORE недостатньо. Суттєве значення в українській популяції також мають інші ФР ССЗ. Таким чином, на сучасному етапі ПМД виникла потреба у розробці адаптованих до національних умов способів прогнозування та профілактики ССЗ. [136,195].

Значний інтерес являють дані по вивченню летальності не тільки при ПсА, але і при ізольованому ураженні шкіри псоріазом (ПС). Шведські вчені провели порівняльне дослідження хворих на ПС [48], які проходили амбулаторне і стаціонарне лікування. Було виявлено високий ризик ССЗ у госпіталізованих хворих. Також було встановлено, що тяжкий ПС і молодий вік при первинній госпіталізації асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної смертності.

У хворих на ПсА відомості про поєднання ФР та ступінь впливу даних ФР можуть бути використаними, для сворення прогнозу та профілактики розвитку значних ускладнень з боку ССЗ. Згідно даних результатів численних досліджень, тільки підхід до терапії та профілактики ССЗ при ПсА має бути різностороннім та комплексним. Такий підхід може достовірно знизити захворюваність на ССЗ та загальну смертність від ускладнень ССЗ серед пацієнтів даної групи. Зниженню частоти кардіоваскулярних ускладнень та підвищенню виживання пацієнтів з ПсА та патологією ССЗ сприяє адекватна терапія, та вчасне виявлення і профілактика ФР [194, 195].

Тому з наукової та практичної точки зору оптимізація профілактики ССЗ на основі скринінгу та корекції традиційних і додаткових ФР у хворих на ПсА є безсумнівно важливим [194,195,136].

На даний момент в Україні ведення хворих на ПсА та профілактика різних ускладнень будуть здійснюватися в ПМД. Це вказує на потребу розробки

алгоритму прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у цих пацієнтів на даному рівні. Таким чином, актуальним питанням є розробка рекомендацій для оцінки ФР та проведення забезпечення здійснення профілактичних заходів ССЗ з урахуванням особливостей розвитку атеросклерозу у пацієнтів хворих на ПсА в ПМД.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика згідно плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини «Науково -методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально -профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики -сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U001145). Термін виконання – 2018-2020. Автор є співвиконавцем зазначеної теми і виконував її фрагмент.

Мета і завдання дослідження. Оптимізація профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на ПсА шляхом визначення ролі дисліпидемії, факторів імунно-запального процесу, та особливостей розвитку атеросклерозу у даного контингенту пацієнтів.

1. Визначити особливості профілю факторів ризику ССЗ у хворих на псоріатичний артрит.
2. Встановити особливості перебігу атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит, шляхом ультразвукового дослідження сонних артерій з визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу.
3. Визначити взаємозв'язок між лабораторними біохімічними маркерами (С-реактивного білка, сечової кислоти) та імунологічними лабораторними показниками (ІЛ-10, ІЛ-17) та наявністю сурогатних маркерів атеросклерозу.
4. Встановити взаємозв'язок між традиційними та додатковими факторами ризику ССЗ та наявністю сурогатних маркерів атеросклерозу у хворих на ранній псоріатичний артрит.

5. Розробити алгоритм оптимізації профілактики виявлення серед хворих на псоріатичний артрит осіб із підвищеним ризиком розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження.

Об'єкт дослідження: – прогнозування серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит.

Предмет дослідження - класичні (вік, стать, ожиріння, гіподинамія, тривожні та/або депресивні розлади, тютюнопаління, вживання алкоголю, обтяжена спадковість) та додаткові (рівні СК, СРБ, ФГ, ТКІМ СА) ФР ССЗ у хворих на ПсА.

Методи дослідження. 1) Загальноклінічні та параклінічні: збір скарг, анамнезу, об'єктивне дослідження, вимірювання та оцінювання антропометричних показників (ріст (см), вага (кг), обвід талії (см), обвід стегон (см)) з розрахунком індексу маси тіла (кг/м²), анкетування (заповнення пацієнтами опитувальників Роуза, Госпітальної шкали тривоги та депресії HADS);

2) Лабораторні: загальний аналіз крові. Біохічне дослідження крові: дослідження ліпідного профілю (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) та індекс атерогенності (ІА, ум.од.)), СРБ (мг/л), та сечової кислоти (мкмоль/л), ІЛ-10 (пг/мл), ІЛ-17 (пг/мл);

3) Інструментальні: вимірювання артеріального тиску (мм.рт.ст.), електрокардіографія (ЕКГ), дуплексне колірне сканування сонних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа й наявності атеросклеротичних бляшок.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі представлено вирішення актуальної наукової задачі первинної медичної допомоги щодо оптимізації профілактики серцево-судинних ускладнень та удосконалення прогнозування серцево-судинних ускладнень (захворювань) у хворих на ПсА шляхом вивчення доплерографічних особливостей сонних артерій з визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу.

Автором вперше в Україні проведено дослідження особливостей профілю традиційних і додаткових ФР ССЗ у хворих ПсА, визначено взаємозв'язки традиційних ФР із перебігом запального процесу та їх роль в розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження у даного контингенту хворих.

Виділено 9 найбільш значимих ФР (традиційних і додаткових) для ризику асимптомного атеросклерозу. Встановлено, що найбільший вплив на виникнення атеросклеротичного ураження СА мали рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, SCORE, ХС ЛПВЩ, PASI, СРБ (середній рівень за 2 роки), рівень сечової кислоти сироватки крові, DAS 28, куріння (будь-коли за останні 10 років).

З'ясовано місце ФР ССЗ (традиційних і додаткових), маркерів запалення (СРБ, ІЛ-10, ІЛ-17) в діагностиці асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

Вперше розроблено порядок скерування на УЗД СА пацієнтів з раннім ПсА в рамках ПМД сімейним лікарем.

Вперше визначена роль та вплив ІЛ-10 та ІЛ-17 на стан судинної стінки та їх взаємозв'язок з іншими ФР ССЗ у хворих на ПсА.

Запропоновано розглянути можливість використання, як препарату вибору, блокатора ІЛ-17 з метою попередження серцево-судинних ускладнень у хворих на ПсА з важким розповсюдженим псоріазом, підвищенням рівнів СРБ, ЗХС, ТГ, високою активністю за DAS-28 та наявністю сурогатних маркерів атеросклерозу.

Вперше в Україні за допомогою методів математичного прогнозування було розроблено та обґрунтовано алгоритм бального прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ПсА (Патент України № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00). На його основі запропоновано алгоритм уточнення серцево-судинного ризику у хворих на ПсА, що дозволяє виділити групи хворих із підвищеним серцево-судинним ризиком для подальшого застосування профілактичних програм.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих даних обґрунтовано доцільність визначення рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, маркерів

запалення (СРБ, ІЛ-10, ІЛ-17) та проведення на УЗД СА у хворих молодого віку на ПсА в ПМД з метою ранньої профілактики ССЗ та їх ускладнень.

Запропоновано спосіб оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА на основі показників традиційних ФР (тютюнопаління) да додаткових (показники ліпідного обміну, СРБ, СК) незалежно від віку та статі, який дозволяє оцінити ймовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА та призначений для пацієнтів з ПсА без діагностованих ССЗ та ризиком < 5 балів за шкалою SCORE [2,203].

На основі розробленого нами способу прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА було розроблено практичні рекомендації профілактики розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в ПМД

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, у науково-педагогічний процес кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, у науково-педагогічний процес кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, у науково-педагогічний процес кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, у науково-педагогічний процес кафедри первинної сесі дико-санітарно допомоги та сімейної медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, у практичну діяльність КНП «Міська поліклініка № 3 Чернівецької міської ради, у практичну діяльність Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, Тернопільської міської комунальної лікарні №2, КНП «Київська обласна клінічна лікарня» вузькоспеціалізоване терапевтичне відділення.

Особистий внесок здобувача: Дисертаційна робота є самостійною науковою працею дисертанта. Дисертація виконана на базі Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, здійснив аналіз літературних джерел за темою дисертації. Здобувач особисто здійснив відбір хворих за темою дисертації, їх клінічне обстеження та спостереження. Автор проводив забір матеріалу для проведення лабораторних досліджень самостійно.

Дисертант особисто проаналізував та узагальнив результати проведених досліджень. Автор самостійно створив базу даних на персональному комп'ютері та провів їх статистичну обробку. Тему дисертаційної роботи було обрано разом з науковим керівником та сформульовано мету й завдання роботи, узагальнення результатів, формулювання висновків та практичних рекомендацій. Дисертант власноруч написав всі розділи дисертації. На основі дисертаційної роботи автор самостійно розробив виступи та підготував до друку наукові праці. В наукових статтях автор використав результати власних досліджень. Дисертант не використовував ідеї, результати та розробки співавторів публікацій.

Апробація матеріалів дисертації: Матеріали за результатами дисертаційної роботи представлені та обговорені у вигляді доповідей та друкованих робіт у науково-практичному журналі «Сімейна медицина» №1 (75) 2018 – «Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит», Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика №32 - «Особливості атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит у порівнянні з хворими на псоріаз» , Журнал «Клиническая медицина Казахстана» JCMK - №1 (51) -«Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis», Журнал EESA №8 (48) - «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis», «Science of Europe» - №45(45) «IL-17 and the features of the course of psoriatic disease and the formation of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis», науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 «Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря»,

Науково-практичний журнал «Здобутки клінічно та експериментальної медицини» №4(40) – 2019 «Традиційні фактори ризику та ІЛ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит» та тезисно опубліковано та презентовано у форматі усної доповіді в рамках: Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» (18 травня 2017 р.), Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» (19-21 квітня 2018 р.), Конгрес з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи» (7-8 червня 2018 року), Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» (19 квітня 2018 р.), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» приурочена 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини (06-07 червня 2019 року), Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченій Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE» (16-17 травня 2019 року), науково-практичної конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу» (31 жовтня - 1 листопада 2019 року), Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0» (19 лютого 2020 року).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 4 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (1– одноосібно), 3 – в журналах країн ЄС та ОСЄР, 1- в міжнародному журналі інших країн та 8 тез та доповідей у матеріалах наукових конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту. Основний текст викладено на 126 сторінках машинопису. Він включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих

результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 203 роботи, серед яких 45 – кирилицею та 158 – латиницею. Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ І.

ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

На сьогоднішній день одне з основних місць серед причин захворюваності, інвалідизації та смертності дорослого населення України посідають ССЗ. Найбільшу частину в структурі хвороб та смертності населення через захворювань системи кровообігу займає ішемічна хвороба серця, яка є одним з найбільш поширених та важких ССЗ. Якщо проаналізувати інформацію з наукових джерел за останні роки, на тлі впровадження програм з удосконалення надання медичної допомоги [52,195] при різних формах ССЗ, то розвинені країни демонструють тенденцію до зниження смертності від даної групи хвороб. За даними десятирічного спостереження реєстра MONICA, щороку відзначається зниження смертності від ІХС на 4 %, а в деяких розвинених країнах (Австралія, Швеція, Фінляндія) цей показник є ще вищим, і становить 7–8 % [53, 195]. Відповідно до даних державної служби статистики за 2014 рік серед усього населення України кількість уперше зареєстрованих випадків ССЗ склала 1880 тисяч (не враховуючи тимчасово окупованої території АР Крим, м. Севастополя та частини зони проведення АТО) [54, 195].

Згідно з дослідженнями ВООЗ, значно підвищують ризик раптової смерті три основні чинники: гіпертонія, гіперхолестеринемія і куріння. Основними факторами ризику виникнення ССЗ та інсульту (більше 80% випадків) вважаються нездорове і незбалансоване харчування, гіподинамія і вживання тютюну.

Люди, які страждають на ССЗ або піддаються високому ризику розвитку таких захворювань (в зв'язку з наявністю одного або декількох факторів ризику, таких як підвищений артеріальний тиск (АТ), діабет, дисліпідемія, або наявність вже зареєстрованого захворювання), потребують раннього виявлення та надання допомоги шляхом консультування і, при необхідності, прийому лікарських засобів.

У той же час існують дослідження, які продемонстрували, що у осіб з ПсА без серцево-судинних ФР і клінічно очевидних ССЗ мала місце висока поширеність субклінічного атеросклерозу у вигляді збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) [55-56]. В даний час визнається, що атеросклероз - основний процес, що приводить до серцево-судинних подій, - пов'язаний з хронічним судинним запаленням, яке обумовлено взаємодією між імунними механізмами і метаболічними порушеннями в межах судинної стінки [57-58]. Системне запалення при ПсА сприяє розвитку інсуліноре-резистентності, оксидативного стресу з утворенням активних форм кисню, ендотеліальної дисфункції і, отже, виникненню атеросклерозу [55, 59-60].

Ці дані дозволяють припустити, що пацієнти з високим рівнем маркерів запалення, які зустрічаються при важких формах ПС і ПсА, мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних і цереброваскулярних подій [61]. В даний час мало робіт присвячено проблемі оцінки кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з раннім ПсА. Зокрема, F.C. Ernste і співавт. [62] показали, що у молодих хворих з раннім ПсА поширеність серцево-судинних ФР була вище, ніж в осіб без ПсА.

1.1. Вплив тютюнопаління на розвиток серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

Значення тютюнопаління як фактору ризику ССЗ та смертності є загально визнаним фактором і підтверджено рядом досліджень. Серед українського населення нараховується близько 9 мільйонів активних курців, які складають третину всього працездатного населення країни [63,197].

Хоча куріння є визнаним етіологічним фактором для багатьох захворювань, зв'язок між курінням, ПС та ПсА описана зовсім недавно. В середині 1980-х років норвезьке перехресне дослідження продемонструвало, що палять чоловіки мали підвищений ризик розвитку ПС [64]. Подальше когорт-ве дослідження в США показало, що серед жінок з вперше встановленим діагнозом псоріазу значно більше було тих, що палять, ніж у загальній популяції. Проте серед чоловіків з ПС значно більшого поширення куріння не було встановлено [65]. Велике італійське

дослідження «випадок - контроль» при вивченні випадків захворювання на Пс виявило значне дозозалежне співвідношення між кількістю викурених за добу цигарок і розвитком Пс, особливо у жінок. Ризик розвитку псоріазу поступово зменшується зі збільшенням часу після відмови від куріння, але цей період може тривати 10-20 років [66]. ці дані підкріплюються результатами проспективного дослідження Nurses 'Health Study II, що тривав 14 років, в якому взяли участь в цілому 94 874 жінки [67]. За час спостереження було виявлено 157 випадків ПсА. Виявлено асоціація куріння з його розвитком. У порівнянні з жінками, які не палять, у курців ризик ПсА становив 3,13 (2,08-4,71; $p < 0,05$), у жінок, які курили в минулому, - 1,54 (1,06-2,24; $p < 0,05$). Ризик захворювання ПсА рівномірно збільшується з кожним роком куріння ($p < 0,0001$). Підвищений ризик розвитку ПсА був пов'язаний з наявністю у жінок інших обтяжливих факторів, наприклад, шкірної форми псоріазу. У жінок, що палять ПсА протікав у важчій формі. Як і очікувалося, надлишковий ризик розвитку Пс знижувався до мінімального за 20 років після припинення куріння [68].

Деякі дослідження продемонстрували досить високу поширеність розвитку ПсА, особливо у пацієнтів з помірними і тяжкими формами Пс. Так, в дослідженні L. Eeles (2011) щорічний показник захворюваності склав 1,87 (95% ДІ 0,71-3,03) випадків артриту на 100 хворих на Пс. Одночасно повідомлялось про те, що поширеність куріння серед хворих з ПсА була нижчою в порівнянні з пацієнтами з Пс без артриту. Є кілька можливих біологічних механізмів, що лежать в основі цього висновку. По-перше, куріння, як було раніше встановлено, має захисний механізм при розвитку виразкового коліту – хвороби, яка має ряд клінічних подібностей з ПсА. Було висловлено припущення, що зниження експресії ІЛ-ф, ІЛ-8 і хміна реакції Т_H1-подібних рецепторів до інфекційних агентів серед курців може пояснити цей феномен. Інший механізм, який може пояснити захисний ефект куріння, пов'язаний з феноменом активації нікотинових рецепторів. Нікотин може активувати А7-нікотинові рецептори ацетилхоліну, який в свою чергу, інгібує в нутрішньоклітинни прозапальний шлях, пов'язані з розвитком артриту [70]. Ще одне недавнє дослідження вказало, що розвиток ПсА

не було пов'язано з статтю, расою, віком, початком ПС, курінням і споживанням алкоголю, але в значній мірі корелює з сімейною історією ПсА ($p < 0,001$) і поширеністю шкірного ураження ($p = 0,05$) [70].

Деякі дослідження проаналізували зв'язок між тютюнопалінням і артритом у хворих з ПС [69]. Крім того, взаємодія між статусом тютюнопаління і HLA-C*06 було ідентифіковано як зворотній: зв'язок між тютюнопалінням і ПсА було виявлено тільки у пацієнтів, які були HLA-C*06-негативними. Було висунуто припущення, що може змінити ефект від тютюнопаління і обумовити підвищений ризик ПС приблизно в 11 разів, порівняно з пацієнтами які не палять без HLA-C*06 [71].

Також є декілька досліджень, присвячених вивченню екологічних факторів ризику розвитку ПсА серед хворих на ПС. Так, Т.С. Какку і співавтори (2007) [72] встановили тимчасовий зв'язок між ПС, артритом і тютюнопалінням. Вони повідомили, що час до розвитку ПсА зменшується, якщо пацієнт палив до захворювання на ПС і збільшується в разі початку тютюнопаління після того, як ПС дебютував.

1.2. Роль ожиріння у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

У багатьох країнах світу надлишкова маса тіла, серед населення, є серйозною медичною проблемою. Вона є поширеним фактором ризику серед усіх вікових груп, частота якого, в різних популяціях, коливається в межах 13,6–50,4%. Переважна більшість досліджень вказує на те, що надлишкову масу тіла в 1,5-5,0 рази частіше виявляють серед жінок, ніж серед чоловіків, хоча деякі дослідження не демонструють такої різниці. За даними ВООЗ поширеність надлишку маси тіла складає 50,5% серед чоловіків та 56% серед жінок, з них відповідно 16 і 26% мають ожиріння [73].

За результатами епідеміологічного дослідження, в Україні надлишкова маса тіла наявна в 37,5% чоловіків та 29,5% жінок, які мешкають у містах, та в 37,6% й 33,1% жителів сільської місцевості відповідно. За статевим розподілом з них

14,6% міських та 18,0% сільських чоловіків, й 23,6% і 36,5% жінок відповідно мають ожиріння різних ступенів [63].

1.3. Роль гіподинамії у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

За даними ВООЗ гіподинамія посідає четверте місце серед ФР, які визначають загальну смертність і є причиною близько 3,2 млн. смертей на рік, що складає 6% від загальної смертності [74].

В українській популяції гіподинамія є одним із найпоширеніших ФР ССЗ. За результатами епідеміологічного дослідження ННЦ « Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеско НАМН України», 38% чоловіків і 54% жінок ведуть малорухомий спосіб життя. З віком розповсюдженість гіподинамії майже не змінюється. За 30 років спостереження частота гіподинамії в популяції чоловіків зросла вдвічі і в 1,5 рази серед жінок [75, 76, 63].

Гіподинамія зазвичай асоційована з такими патологічними станами, як ІХС, АГ, мозковий інсульт, ожиріння, інсулінонезалежний цукровий діабет, остеопороз. У США проведено найбільша кількість (понад 200) досліджень на цю тему, з метою вивчення впливу фізичної активності на розвиток захворювань проведено. Кількість смертей там, пов'язаних з малорухомим способом життя становить до 250 тис. на рік. Це співставляється з рівнем смертності внаслідок таких факторів ризику, як АГ, дисліпідемія і ожиріння [77].

Ризик розвитку серцево-судинної патології в осіб з низьким рівнем фізичної активності є в 2 рази вищим, ніж у людей з достатнім її рівнем. За результатами досліджень, у жінок, які є фізично активними ризик розвитку ІХС на 60–75% нижче, ніж у малорухомих. В епідеміологічному спостереженні за 6 тисячами осіб протягом 6 років встановлено, що у хворих на ІХС, які мають найбільш високий рівень тренуваності смертність в 4 рази нижче, ніж у пацієнтів з низькою фізичною активністю.

1.4. Роль алкоголю у розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

В останні роки відзначено зростання частоти зловживання алкоголем у країнах Центральної і Східної Європи. Цю частину населення можна віднести до групи ризику. Зазвичай чоловіки вживають більше алкоголю, ніж жінки. З віком посеред представників обох статей вживання алкоголю знижується.

У багатьох популяційних дослідженнях встановлено наявність зв'язку між вживанням алкоголю і АТ. Він має лінійну залежність, але деякі дослідження відмічають порогову залежність на рівні 50-100 мл міцних алкогольних напоїв [78,79]. Смертність від ССЗ достовірно вища у тих, хто часто вживає алкогольні напої, ніж у осіб які не часто.

1.5. Стрес і тривожно-депресивні розлади і серцево-судинна система

З літературних даних відомо, що у 25 % осіб із захворюваннями системи кровообігу спостерігаються тривожно-депресивні емоційні порушення [80]. Питання щодо підвищення обізнаності сімейних лікарів з діагностики та лікування найпоширеніших психоемоційних розладів, а саме депресії та тривоги, стає все більш актуальним.

Депресія, підвищена тривожність та постійні стреси впливають на перебіг атеросклерозу, сприяючи порушенню нервово-ендокринної регуляції ліпідного обміну і суттєво прискорюючи його прогресування [81,194,196]. Також відомо, що депресія і тривога асоціюються з розвитком ІХС та АГ. Сучасні епідеміологічні проспективні дослідження підтверджують цей зв'язок. Особи, які знаходяться в стані сильного розумового, емоційного чи фізичного стресу, хворіють на ІХС в 3-4 рази, а більш молоді (39-49 років) – в 6,5 разів частіше, ніж ті особи, які уникають стресових ситуацій [82].

Відповідно до Наказу МОЗ України від 25.12.2014р. № 1003 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при депресії», як скринінговий метод

оцінювання індивідуального психоемоційного стану пацієнтів використовують Госпітальну шкалу тривоги та депресії HADS [83].

Накопичені численні докази переконливо свідчать про наявність двобічного зв'язку між депресією та тривогою і рядом соматичних захворювань. Коморбідні депресія та тривога супроводжуються важкими прояви соматичного захворювання. Розлади настрою негативно впливають на перебіг соматичного захворювання, у свою чергу соматичні захворювання значно погіршують наслідки депресії [84,85].

1.6. Значення дисліпідемії в механізмі розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

За останні роки в світовій практиці змінився погляд на патогенез атеросклерозу. Це дозволило розглянути його як «запальне захворювання» [86,103].

За даними теорії – в судинах відбувається активація імунної відповіді, що призводить до гіперпродукції прозапальних цитокінів та відносної недостатності протизапальних медіаторів. Цей процес індукує дисфункцію ендотелію. Дисфункціонуючий ендотелій в свою чергу синтезує широкий спектр проатерогенних і прокоагулянтних медіаторів, які сприяють відкладенню ліпідів у судинній стінці та «дестабілізації» атеросклеротичної бляшки, і гіперкоагуляції.

Девіації жирового обміну при шкірному псоріазі з високою частотою дисліпідемії надається велике значення, а деякі дослідники розглядають це захворювання в рамках ліпоїдозу шкіри [87]. Особливо часто виявляється гіперхолестеринемія, яка зустрічається в 2,5 рази частіше, ніж при інших шкірних захворюваннях (18 і 8%, відповідно) [86,103]. Гіперліпідемія при ПсА так само вірогідно вище, ніж у групах контролю. Для цього захворювання дисліпідемія протікає з підвищенням проатерогенних фракцій ліпідів і зниженням - антиатерогенних [88-91,94].

Встановлено, що при просоріатичній хворобі спостерігається підвищення ліпідів в сироватці крові та накопичення їх в шкірі. Гіперліпідемія зазвичай передує маніфестації ПС. Значне порушення в жировому обміні при ПС і ПсА призводять до раннього розвитку атеросклерозу, та ішемічної хвороби серця (ІХС) [73,135,92,3].

Для дисліпідемій при ПсА характерно підвищення проатерогенних (загальний холестерин (ЗХС), ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ) фракцій ліпідів а зниження антиатерогенних (ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ)). При цьому тривала дисліпідемія у хворих з ПСА приводить до розвитку патології серцево-судинної системи [93,3].

Вже на ранній, як її ще називають, субклінічній стадії, можна виявити порушення ліпідного обміну у пацієнтів з псоріатичною хворобою. За результатами проведеного дослідження G. Mallbris і співавт. Було виявлено, що підвищення концентрації ХС ЛПНЩ при обстеженні 200 хворих ПС у порівнянні з групою контролю. Цей показник не корелював з індексом поширеності і тяжкості ПС (PASI), СРБ, наявності асоційованого артриту і статтю. Варто зауважити, що виражена дисліпідемія спостерігалась вже при дебюті ПС і проявлялась високим рівнем ЗХС, ХС ЛПДНЩ. В іншому дослідженні, яке включало 72 хворих ПС, було виявлено підвищення рівнів тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїда-а, апотіпротеїда-В. [91,94,3].

S.M. Jones і співавтори досліджували ліпідний спектр і його зв'язок з активністю хвороби у 50 хворих ПсА з різним ступенем активності. В результаті проведеного дослідження виявиши, що 20 з обстежених хворих мали високий ступінь активності запального процесу. Вцілому у хворих з ПсА було виявлено суттєво вищі показники ліпідного обміну. Також було встановлено підвищення концентрації ХС ЛПНЩ, до того ж особливо високі значення виявлялись при помірній і максимальній активності запального процесу. Також проведене дослідження виявило підвищення рівнів загального ЗХС та зниження рівнів ХС ЛПВЩ у хворих на ПсА [90,95,3].

У роботі G. M. Alenius і співавт. виявили гіперліпідемію у хворих на ПсА, яка мала кореляційні зв'язки з активністю хвороби а також із кількістю уражених суглобів. [88,96,3] Рівень ХС ЛПВЩ був знижений, найчастіше у жінок [88,963].

1.7. Роль додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

Останнім часом все більшу увагу приділяють додаткових ФР ССЗ та атеросклерозу таких як: СРБ, сечова кислота (СК), гомоцистеїн, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2, антитіла до фосфоліпідів, морфологічних особливостей еритроцитів та тромбоцитів

За результатами дослідження LURIC, метою якого була оцінка впливу тютюнопаління на показники згортання крові, було встановлено, наявність підвищеного рівню ФГ у активних курців, який продемонстрував себе в якості незалежного прогностичного фактору смертності від ССЗ [97].

У дослідженні FRISC також підтверджено ці данні, а саме підвищення рівня ФГ, за результатами даного дослідження, було пов'язане з підвищеним ризиком смерті при коротко- та довготривалому спостереженні і/або підвищеним ризиком виникнення гострого ІМ в подальшому[98,195].

Мета-аналізу вчених зі Співробітництва Дослідників з вивчення ФГ (Fibrinogen Studies Collaboration) індивідуальних даних учасників всіх виявлених в базах MEDLINE і Embase проспективних досліджень у своїх результатах, що включали інформацію про вихідний рівень ФГ і наступні випадки ССЗ та/або смерті від встановленої причини протягом, щя найменше, 1 року спостереження в усіх вікових групах виявлених зв'язок між рівнем ФГ плазми і ризиком ІХС, інсульту, судинної і несудинної смертності. В даний аналіз увійшли дані 154 211 учасників 31 дослідження в віці ≥ 40 років. За період спостереження $8,9 \pm 4,9$ року зареєстровано 4681 первинних випадків нефатального ІМ, 2263 нефатальних інсультів та 13210 летальних випадків. З них 2437 – від ІХС, 512 – від інсульту, 992 – від інших судинних причин і 8007 – від несудинної патології. Будь-якого

діагностичного порогу в рівні ФГ в межах нормальних значень не було виявлено [99,195].

Lindahl В. та співавт. також довели, що підвищені рівні СРБ та ФГ асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ССЗ в будь-якому випадку: і у пацієнтів з ІМ або нестабільною стенокардією в анамнезі, і в практично здорових людей [100,195].

1.7.1. Роль запалення у процесі атерогенезу у хворих на псоріатичний артрит

В основі ураження судинної стінки при псоріазі лежить хронічне запалення ендотелію судин, що виникає на тлі вираженого дисбалансу вазодилататорних і вазоконстрикторних факторів, порушення ендотелій-залежної вазодилатації і тромбоцитарної гіперагрегації [Шустов В.Я. і співавт., 1996; Заерко В.В. і співавт., 2000; Северина А.С., 2007; Біловол О.М., 2010 року; Газієв А.Р. і співавт., 2013]. Доведено, що ендотеліальна дисфункція є етапом, що передуює появі ранніх атеросклеротичних змін в судинній стінці [Celermajer D.S., Raitakari O.T., 2000].

Атеросклеротичне ураження судин при ПсА може бути спричинене як класичними факторами ризику розвитку ССЗ так і додатковими ФР, що пов'язані з хронічним запаленням. С-реактивний білок (СРБ) є одним з основних його маркерів. Навіть невелике збільшення концентрації СРБ протягом тривалого часу може виражати не тільки вираженість запального процесу, а і субклінічне запалення не тільки в тканинах опорно-рухової системи, а і в судинній стінці, яку, у свою чергу, пов'язане з атеросклеротичним процесом. Встановлено, що СРБ є фактором ризику розвитку ІХС в загальній популяції. Визначення рівня СРБ дає можливість оцінки ризику розвитку, рецидиву і прогресування судинних ускладнень атеросклерозу у даної групи хворих [86,103,189].

За рекомендаціями Американського центру з контролю та профілактики захворювань та Американської асоціації серця (CDC/АНА, 2003) оцінка рівня СРБ як незалежного маркера ризику повинна проводитися в усіх пацієнтів із

факторами ризику ССЗ разом з клінічним обстеженням та виявленням супутніх захворювань. Підвищення кількості СРБ потребує корекції (Клас Па, рівень доказовості В) [101,102,194]. Підвищений вміст СРБ асоційований з багатьма негативними прогностичними ознаками та ускладненнями, а саме:

1) персистуючою фібриляцією передсердь та раптовою смертю, наявність яких також пояснюється впливом запалення;

2) підвищеним ризиком смерті при гострому коронарному синдромі;

3) зростанням ризику розвитку ІМ у хворих на нестабільну стенокардію;

4) вираженістю субклінічного АС СА, оціненого за ТКІМ;

5) ризиком рестенозу після коронароангіопластики та стентування [194].

Відповідно до сучасної концепції розвитку атеросклеротичного ураження, АС характеризується довготривалим перебігом хронічного запалення в інтимі судин. Запальний процес є основним компонентом на всіх етапах розвитку АС: від утворення ліпідних смужок та плям до виникнення гострого коронарного синдрому. Чим більший рівень СРБ, тим вища вірогідність серцево-судинної катастрофи [86,103,194].

На даний момент СРБ є не тільки чутливим маркером запалення, а й відіграє активну роль у виникненні та дестабілізації АБ і тромботичної оклюзії судин. За даними К. Yasojima et al., рівень СРБ в атеромах більш ніж у 7 разів перевищує його рівень в печінці. Також його високий рівень виявлено й у тканинах аневризми аорти. Гостре локальне запалення є безпосередньою причиною тромбозу коронарних артерій [104,105,194].

У ряді робіт, Bogalusa Heart Study, 2011, був продемонстрований взаємозв'язок рівня СРБ в плазмі крові із показником ТКІМ СА [106,107].

Відповідно до сучасних уявлень, ПсА розглядається як системне аутоімунне захворювання мультифакторіальної природи. При цьому захворюванні спостерігаються порушення як клітинного, так і гуморального імунітету. При ПсА, як і при інших спондилоартритах, спостерігаються зміни балансу про- та протизапальних цитокінів, які утворюють регуляторну мережу і беруть участь в патогенетичних механізмах даного виду артриту [108]. Відзначається значна

експресія цитокінів-регуляторів запалення (інтерлейкіну (ІЛ) -1, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-а), регуляторів Т-клітинної імунної відповіді (ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-12), регуляторів В-клітинної імунної відповіді (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-16), а також ще недостатньо добре вивчених цитокінів - ІЛ-17, ІЛ-20 та ін. [109].

Дослідження ERA продемонструвало, що підвищена концентрація ІЛ-10 була пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень у майбутньому у жінок в постменопаузі з встановленим коронарним атеросклерозом [110,114].

У дослідження на мишах було виявлено, що дефіцит ІЛ-10 грає шкідливу роль при атеросклерозі. Рання фаза розвитку ушкодження була збільшена, і протеолітична і прокоагулянтна активність була збільшена. Ці дані показують, що ІЛ-10 може знижувати атерогенез і покращувати стабільність бляшок [111,114].

А Malarstig, P Eriksson, встановили, що ІЛ-10 відображає прозапальний стан у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), і тому було підтверджено, що ІЛ-10 є таким же ефективним біомаркером для прогнозування ризику майбутніх серцево-судинних подій, як і інші маркери системного запалення [112-114].

Ch. Heeschen, St. Dimmeler у результатах проведеного дослідження показали, що підвищений рівень сироватки протизапального цитокіну ІЛ-10 пов'язаний зі значно кращим результатом прогнозу пацієнтів з ГКС, а прогностичне значення рівня сироватки ІЛ-10 було незалежним від підвищеного рівня тропоніну, що відображає гострий ризик, спричинений тромботичними ускладненнями під час ГКС. Тож, знижений рівень ІЛ-10 у сироватці крові є не лише маркером нестабільності АБ, що сприяє розвитку ГКС, але, що більш важливіше, свідчить про негативний прогноз навіть після виникнення ГКС, викликаної нестабільністю АБ. Зокрема, сприятливий вплив підвищених рівнів ІЛ-10 у сироватці крові обмежувався пацієнтами з підвищеним рівнем СРБ крові, що свідчить про посилення системної запальної відповіді. Отримані дані у результаті проведеного дослідження додатково підтримують концепцію, що баланс

між прозапальними та протизапальними цитокінами є головним визначальним результатом прогнозування ризику фатальних ССЗ [113,195].

За сучасними даними в патогенезі псоріазу та ПсА ключову роль відіграє інтерлейкін-17. У роботах деяких дослідників встановлено достовірне збільшення кількості даного цитокіну в сироватці крові у хворих на псоріаз та пса. При цьому виявлена здатність ІЛ-17 активувати синтез ІЛ-1 і ІЛ-6, які в свою чергу мають деструктивним потенціалом в запальному процесі, а також синтез металопротеїназ (ММР-9), що призводять до тканинному ремоделированию і викиду продукції деградації колагену II типу. Виявлена роль ІЛ-17 і в регуляції функції хондроцитів і сіновіоцитів, стимуляції гранулопоеза [115,116].

ІЛ-17 має вирішальне значення для підтримки гіпертонії та судинної дисфункції, викликаной ангіотензином II, і може бути терапевтичною метою для цього поширеного захворювання [117].

За результатами одномірного та багатомірного мета аналізу у пацієнтів с ревматоїдним артритом, які отримували лікування біологічними препаратами, ІЛ-17 є основним предиктором мікрососудинної дисфункції і артеріальної еластичності. Це дослідження важає, що ІЛ-17 може відігравати важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції і серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті [118].

Експериментальним підходом у ході дослідження продемонстровано причинний зв'язок між шкірною продукцією ІЛ-17А в шкірі та системною судинною дисфункцією. Дані демонструють можливу роль ІЛ-17А у зв'язуванні шкірних та судинних захворювань, розповсюдженні цитокінів та активному впливі нейтрофільних гранулоцитів, що вбудовуються в стінку судин, щоб викликати судинний окислювальний стрес, запалення та дисфункцію, що призводить до артеріальної гіпертензії та навіть передчасної смерті. Дермальна переекспресія ІЛ-17А викликає системну ендотеліальну дисфункцію, судинний окислювальний стрес, артеріальну гіпертензію та збільшує смертність, головним чином спричинену мієлопероксидазою + CD11b + GR1 + F4 / 80-запальними клітинами. Виснаження імунних клітин GR-1 + або нейтралізація цитокінів ІЛ-

17A за течією біологічними засобами послаблює судинний фенотип у мишей K14-IL-17Aind / +[119].

За даними дослідження Hoanglan Nguyen, Valorie L. Chiasson, інтенсивне лікування ендотеліальних клітин IL-17 викликало значне збільшення фосфорилування інгібіторного залишку синтази ендотелію оксиду азоту (NO) треоніну 495 (eNOS Thr495). З киназ, відомих для фосфорилування eNOS Thr495, тільки інгібування Rho-кінази запобігало індуковане IL-17 збільшення. IL-17 викликав триразове збільшення RhoA-активатора Rho-кінази, і це було попереджено нейтралізуючим IL-17 антитілом. В ізольованих м'язових аортах IL-17 значно збільшував фосфорилування eNOS Thr495, індукував експресію RhoA і зменшував NO-залежні релаксаційні відповіді, які всі були попереджені або нейтралізуючим IL-17 антитілом, або пригніченням Rho-кінази. У мишей лікування IL-17 протягом 1 тижня значно підвищувало систолічний артеріальний тиск, і це було пов'язано зі зниженням NO-залежних відповідей аорти на релаксацію, підвищене фосфорилування eNOS Thr495 і підвищена експресія RhoA. Інгібування Rho-кінази запобігало гіпертонію, викликану IL-17. Ці дані демонструють, що IL-17 активує RhoA / Rho-кіназу, що призводить до ендотеліальної дисфункції та гіпертонії. Інгібітори IL-17 або Rho-кінази можуть виявитися корисними як антигіпертензивні препарати при аутоімунних захворюваннях, асоційованих з IL-17[120].

1.7.2. Гіперурикемія як фактор ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит

Протягом останніх років увага науковців звернена до ролі сечової кислоти (СК) як предиктора ССЗ та смертності в осіб з високим кардіоваскулярним ризиком [121–123,194]. У ряді досліджень виявлено, що високий рівень в сироватці крові СК є самостійним фактором ризику для багатьох захворювань: АГ, ІХС, хронічної хвороби нирок.

В 2002 році ААСЕ фактор гіперурикемії був запропонований не тільки як патогенетична основа та фактор ризику подагри, а й як один з основних критеріїв МС. На сьогоднішній день гіперурикемія розглядається як маркер ризику ССЗ.

При розвитку серцевої недостатності гіперурикемія є фактором ризику несприятливого прогнозу [124,194]. Її наявність підвищує серцево-судинну смертність у жінок (NHANES [125,194], ARIC [126,194]). Також доведений зв'язок гіперурикемії з загальною та серцево-судинною смертністю в чоловіків (MONICA [127,194]), а в осіб з ІХС вміст СК < 0,303 ммоль/л спостерігається при рівні смертності 3,4%, а вміст $\geq 0,433$ ммоль/л – 17,1%.

За даними JACS Study у пацієнтів з ІМ гіперурикемія асоціюється з більш високим рівнем загальної смертності.

У загальній популяції частота безсимптомного підвищення рівня СК становить від 5–7% до 12–25% за даними різних джерел. Важливими клінічними коморбідними факторами є ДЛП, АГ, ЦД, ожиріння, жовчнокам'яна хвороба та нефролітіаз. За результатами дослідження SHEP, 2000 було продемонстрованою безсимптомна гіперурикемія виявляється у 25 % хворих із АГ, в тому числі у 75 % хворих з тяжкою АГ [128,194].

Титов В.Н. зі співавторами (2013) показали, що в осіб з низьким і середнім ризиком за шкалою SCORE, концентрація СК у сироватці крові пов'язана середнім кореляційним зв'язком із показниками ліпідного профілю. Це явище спостерігається незалежно від наявності або відсутності метаболічного синдрому. Взаємозв'язок вмісту СК з ТГ (позитивний) і з ХС ЛПВЩ (негативний) виявлений у всіх досліджуваних групах [129,194,195].

Результати дослідження RIUMA, 2000р., яке проводилось протягом 12 років, продемонструвати, що кількість фатальних кардіоваскулярних подій та загальної смертності – більша у хворих із рівнем СК вище 396 мкмоль/л, ніж у хворих із даним показником в межах до 300 мкмоль/л [130,194].

У дослідженні NHLBI Family Heart Study, 2009р., у якому брали участь 4866 пацієнтів, був вивчений взаємозв'язок рівня СК та наявності АБ в СА. В результаті дослідження виявлено, що в чоловіків з рівнем СК > 300 мкмоль/л (5–6

мг/дл) ризик виникнення АБ в просвіті СА зростає у 3,38 рази (95% СІ: 1,15-9,95). При показниках > 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) – у 6,54 рази (95% СІ: 1,83 - 3723,37). В ході дослідження було додатково виявлено, що рівень СК має більшу роль як фактор ризику ССЗ в осіб обох статей, у віці старше 55 років, а особливо в тих, які мають ожиріння [194].

Декількома дослідниками (Gonzalez-Gay M. A., Gonzalez-Juanatey C., Khondker L. та співавт.) встановлено, що гіперурикемія доволі часто спостерігається при ПС та ПсА. Згідно до цих даних було висунуто припущення, що наявність гіперурикемії при ПС і ПсА є результатом підвищеного синтезу пуринів, внаслідок швидкої продукції їх клітинами епідермісу. У хворих ПсА без клініки серцево-судинних захворювань встановлено кореляцію між концентрацією в сироватці крові СК і субклінічним атеросклерозом [131-136].

Встановлено, що у хворих на ПсА, які не мають клінічних проявів серцево-судинних захворювань, наявний кореляційний зв'язок між концентрацією в сироватці крові СК та проявами субклінічного атеросклерозу [131-136].

1.8. Роль товщини комплексу інтима-медіа в діагностиці субклінічного атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит

Ультразвукова візуалізація СА – це неінвазивний метод, простий і відносно недорогий спосіб виявлення субклінічних стадій атеросклерозу. З цією метою визначають товщину шарів інтими-медіа СА, що у порівнянні з КТ, не спричинює ризиків, зумовлених іонізуючою радіацією.

Сурогатними маркерами субклінічного атеросклерозу вважають: товщину ТКІМСА, наявність атеросклеротичних бляшок(АБ) на стінках СА, КПІ [137-139].

Зміна структури судинної стінки за гіпертрофічним типом може призводити до розвитку АС з подальшим перебігом і розвитком ІХС, ІМ та/або ішемічного інсульту (атеротромботичний тип) [140-141,200].

Рекомендації ESH та ESC, 2013, визначають в якості верхньої граничної межі норми ТКІМ СА величину в 0,9 мм, а критерієм виявлення АБ – фокальне

потовщення стінки артерії з боку просвіту понад 1,5 мм і більше, потовщення більше ніж на 50 % чи 0,5 мм відповідно до інших ділянок КІМ [142,196].

Незважаючи на вказані вище показники прийнятої верхньої границі норми, за даними Vots ML et al. (Роттердамське дослідження), потовщення КІМ вже в діапазоні нормальних значень, а саме, від 0,75 до 0,91 мм, супроводжується збільшенням відносного ризику розвитку першого інсульту в 4,8 рази [143,195].

А у дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) встановлені дані зростання частоти розвитку ІХС в 4,3 рази у чоловіків і 19,5 рази у жінок при збільшенні ТКІМ в діапазоні від 0,6 до 1 мм [144,195].

У дослідженні ARIC також було виявлено гендерні особливості ризику виникнення ІХС. При ТКІМ понад 1,0 мм загальний ризик виникнення ІХС у чоловіків та жінок був майже однаковим при наявності інших ФР ССЗ. Тоді як, при менших середніх показниках ТКІМ, жінки мали нижчий загальний відносний ризик виникнення ІХС, у порівнянні з чоловіками [143-144,195].

Lloyd E Chambless et al. у дослідженні ARIC та Vots ML et al. у дослідженні Rotterdam Study представили статистично значимий зв'язок між ТКІМ і рівнями ХС ЛПНЩ та ТГ.

За результатами дослідження J.D. Spence et al. встановлено, що площа АБ збільшується в 2,4 рази швидше, ніж зростає ТКІМ СА. Таким чином доведено, що виявлення наявності АБ в просвіті СА пов'язане з більш високим кардіоваскулярним ризиком у порівнянні з збільшенням товщини КІМ [145,194].

За даними Американської асоціації серця результати більшості клінічних досліджень з використанням В-режиму УЗД СА демонструють наявність зв'язку між ТКІМ СА і кардіоваскулярними ФР. В чотирьох опублікованих дослідженнях виявлено, що ТКІМ СА є вагомим предиктором коронарного атеросклерозу і розвитку його ускладнень, і виступає незалежним ФР ССЗ, ІХС, інсульту [146]; рекомендується визначення цього показника для уточнення індивідуального СС ризику у безсимптомних осіб старше 45 років.

В керівництві Національної освітньої програми щодо виявлення, оцінки і лікування гіперхолестеринемії (NCEP/ATP III) експертами Національного

інституту серця, легень і крові (США) зазначено, що стан каротидних артерій достовірно корелює з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій.

Встановлено, що ТКІМ СА $> 0,9$ мм, в артеріях середнього калібру (каротидних, коронарних, церебральних), свідчить про вираженість субклінічного атеросклерозу. [147, 208]. Також зазначено, що ступінь атеросклеротичного процесу, визначеного за даними УЗД СА, тісно корелює із важкістю ураження коронарних артерій, є незалежним ФР розвитку всіх значимих коронарних подій.

Відомо, що збільшення ТКІМ сонних артерій вважають сурогатним маркером атеросклерозу [148]. Про значимість збільшенні цього показника для сонних артерій повідомляють О. Kimhi і співавт., [149] і С. Gonzalez-Juanatey і співавт. 10

За результатами проспективного когортного дослідження, опублікованого 25 серпня в *Arthritis & Rheumatology*, включало 90 пацієнтів з ПсА за яким спостергали принаймні 24 місяці. УЗД СА та маркери артеріальної жорсткості оцінювали щорічно. В цілому, 57 хворих (63%) досягли мінімальної активності захворювання - визначали як задоволення п'яти або більше відсіків для семи областей активності захворювання - за 1 рік спостереження, у 69% досягнуто за 2 роки і 46% від 1-річного спостереження до 2-річного спостереження. Тривалий контроль за запаленням має важливе значення для запобігання прогресування субклінічного атеросклерозу та артеріальної жорсткості, незалежно від традиційних ФР ССЗ. Дані цього дослідження підтверджують рекомендацію EULAR про те, що активність захворювань повинна оптимально контролюватися, щоб знизити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ПсА [150].

З метою оцінки факторів серцево-судинного ризику і субклінічних ознак атеросклерозу у хворих на ПС великою кількістю авторів були проведені наукові дослідження. Так, Karoli R. і співавт. (2013) виявили серед хворих на ПС більш високу поширеність АГ, дисліпідемії, цукрового діабету та метаболічного синдрому, ніж в групі контролю. Крім цього, при вимірюванні потік опосередкованої дилатації в плечовій артерії було виявлено, що цей показник в групі хворих на псоріаз нижче, ніж у контрольній групі ($p = 0,02$), а середнє

значення ТКІМ в периферичних артеріях було значно вище у хворих на псоріаз порівняно з групою однолітків ($p=0,001$). При цьому при проведенні багатофакторного аналізу було виявлено, що у хворих на псоріаз збільшення ТКІМ пов'язано з наявністю таких супутніх станів як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, інсулінорезистентність, а також більш важким і тривалим перебігом ПС. Резистентність до інсуліну і збільшення тривалості захворювання на ПС були незалежними факторами ризику, асоційованими з більш високою ТКІМ СА.

Таким чином, на сучасному етапі встановлено, що хворі на ПсА і ПС мають підвищений ризик ССЗ та їх ускладнень, що пов'язано із формуванням передчасного і більш агресивного атеросклерозу, однак фактори ризику цього процесу, роль імунно-запальних та медикаментозних впливів залишається остаточно нез'ясованою, що потребує проведення подальших поглиблених клінічних досліджень.

Відповідальність за управління ССЗ ризиками слід визначати локально через різні системи охорони здоров'я та економічні пріоритети в кожній країні. Тому управління ризиками ССЗ може включати медичних працівників, крім ревматологів, наприклад, лікарів загальної практики-сімейних лікарів. У клінічній практиці не завжди зрозуміло, хто несе відповідальність за оцінку та лікування ризику ССЗ у пацієнтів із ПсА, і тому рекомендовано лікуючим лікарям слідкувати за регулярним проведенням оцінки ризику ССЗ та реєструвати і слід переконатися, що пацієнт усвідомлює необхідність регулярного оцінювання ризику [151].

Висновок. Корекція стану судинної стінки є складним поліетіологічним процесом. Вплив на окремі етапи цього процесу може запобігти багатьом ускладненням атеросклерозу, зниженню ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, й ІХС та ІМ, в тому числі у хворих на ПсА. Проаналізовані данні літератури показали, що велика кількість досліджень присвячена пошуку додаткових ФР атеросклеротичного процесу. Встановлення головних факторів атерогенезу може оптимізувати оцінку та прогнозування у пацієнтів хворих на

ПсА. Але питання щодо остаточного переліку ФР залишаються невирішеними й по цей день. Встановлення чіткого переліку ФР у групі хворих на ПсА дозволило б оптимізувати існуючі програми профілактики та суттєво знизити рівні смертності та захворюваності на ССЗ у даної групи хворих. Таким чином, важливе діагностичне значення для оцінки стану судинної стінки у хворих на ПсА, раннього виявлення атеросклеротичних змін в СА та профілактиці атеросклероз залежних ССЗ полягає у комплексному підході до оцінювання наявності традиційних і додаткових ФР ССЗ.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит». Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2018; 1: 69-72. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
2. Бойко АВ, редактор. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит (огляд літератури). Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» 2017 трав. 18; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2017 *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження було проведено на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» з 2016 по 2020 роки за участі хворих на ПсА, ПС і групи контролю.

Загалом у нашому дослідженні прийняли участь 60 хворих на псоріатичну хворобу та 20 практично здорових осіб.

Для участі у дослідженні усі пацієнти підписували інформовану згоду. Пацієнти, включені до дослідження, знаходилися під наглядом на базі КНП КОР «КОКЛ».

Усі хворі були розподілені на групи пацієнтів із ПсА (60 осіб) і на порівнювану за демографічними показниками групу хворих на ПС (20 осіб) з метою визначення впливу на розвиток атеросклерозу факторів пов'язаних із артритом в порівнянні з шкірною формою, і групу контролю (20 осіб). Ретроспективно проведено аналіз даних медичних карт хворих на ПсА з визначенням середнього рівня СРБ.

При включенні пацієнтів до дослідження було проведене детальне комплексне обстеження кожного з них з метою визначення наявності модифікованих, традиційних та додаткових ФР ССЗ з метою оцінки її впливу на розвиток атеросклеротичного ураження у включення у дослідження пацієнтів. Були проведені:

- загальноклінічне та параклінічне обстеження: збір скарг та анамнезу;
- об'єктивне обстеження: вимірювання та оцінювання антропометричних показників (ріст, вага, ОТ, ОС) із розрахунком ІМТ, індексів ОТ/ОС та ОТ/зріст,
- анкетування (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників Роуза та HADS, DAS-28, PASI); - лабораторні дослідження: дослідження ліпідного обміну, СРБ, СК, ФГ, ІЛ-10, ІЛ-17;
- інструментальні дослідження: ЕКГ, УЗД СА із визначенням ТКІМ СА та наявності АБ в судинах;

- вимірювання АТ.

Обстеження проводилися на момент включення хворого до дослідження.

З метою більш глибокої оцінки впливу ФР на ССЗ було проведено ретроспективне вивчення амбулаторних карток включених у дослідження хворих на ПсА глибиною в 2 роки. Були взяті до уваги такі фактори, як: тютюнопаління, тривалість захворювання на псоріатичну хворобу, прийом статинів, показники СРБ та СК.

Ймовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА оцінювалась в якості кінцевих точок проведеного дослідження.

Для досягнення поставлених перед нами завдань дисертаційного дослідження нами було сформовано 2 групи пацієнтів:

- до основної групи увійшли 60 пацієнтів, що становило 75,00%: серед них було 32 чоловіки та 28 жінок, які на момент першого візиту хворіли на ПсА.

- до групи порівняння увійшли 20 хворих на ПС, що становило 25,00%: серед них було 12 чоловіків та 8 жінок, які не мали ураження суглобів.

З метою порівняння вираженості атеросклеротичного ураження у незалежності від наявності псоріатичної хвороби, у дослідження була додана контрольна група. Вона складалася з 20 практично здорових осіб. У групу контролю були відібрані практично здорові особи, порівнюваних за віком і статтю.

Особами молодого віку, згідно з віковою класифікацією ВООЗ (2014), визначено осіб до 44 років.

Пацієнти включені в дослідження одержували доказове лікування відповідно до діючих протоколів ведення хворих із ПсА за Наказом МОЗ України від 20.01.2015р. № 762 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при псоріазі, включаючи псоріатичні артропатії» та, при необхідності, Наказом МОЗ України від 13.06.2016р. № 564 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в частині профілактики серцево-судинних захворювань» [152].

Дисертаційне дослідження було проведено методами аналітичного та когортного різнонаправленого (проспективне з ретроспективною частиною) досліджень. Для зниження впливу систематичної помилки, яка, пов'язана з ходом дослідження, включення хворих у дослідження здійснювали за допомогою простої (необмеженої) рандомізації (метод «випадкових чисел»).

В ході дослідження виконано наступне:

1. Проведено виявлення відомих модифікованих ФР ССЗ (тютюнопаління, зловживання алкоголем, гіподинамія, ожиріння) шляхом анкетування.
2. Проведено лабораторні дослідження які характеризують:
 - ліпідний обмін;
 - пуриновий обмін;
 - наявність запального процесу (середні показники за два роки СРБ, ІЛ-10 та ІЛ-17).
3. Проведено інструментальні методи дослідження, які характеризують:
 - стан серцево-судинної системи (вимірювання АТ, ЕКГ);
 - стан судинної стінки (УЗД СА в вирахуванням ТКІМ);
 - вирахування індексу активності суглобового процесу DAS-28;
 - вирахування індексу поширеності і тяжкості псоріазу PASI.

Всі пацієнти дослідження відповідали наступним критеріям:

1. добровільно підписали форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні;
2. мали ПсА, ПС
3. вік ≤ 44 років.

Критерії не включення у дослідження:

1. Хронічна ішемія головного мозку, інсульт, ТІА в анамнезі.
2. Прийом статинів.
3. Хронічна хвороба нирок.

4. Наявність інших важких захворювань та станів (ЦД, СН, залежності, онкологічні, інфекційні, системні захворювання, порушення функції щитоподібної залози).
5. Пацієнти з встановленим діагнозом атеросклеротичного захворювання (ІХС та ін.).
6. Пацієнти з встановленим діагнозом АГ.

Критерії виключення з дослідження:

- Відмова пацієнта від включення до дослідженні.

2.2 Клінічна характеристика включених у дослідження хворих

Прийняти у нашому дослідження погодидись участь 60 хворих на ПсА, віком від 18 до 44 років, середній вік яких склав $39,62 \pm 5,8$ роки (28 (46,66%) жінок та 32 (53,33%) чоловіків), 20 хворих на ПС (група порівняння) $32,3 \pm 5,63$ роки (8 (40%) жінок та 12 (60%) чоловіків) відповідно. Група контролю включала 11 жінок (55%) та 9 чоловіків (45%), середній вік $32,3 \pm 5,63$ відповідно. Тривалість ПсА коливалась від 3 до 20 років. (Таблиця 2.1). Поліартритичний варіант суглобового синдрому спостерігався у 48,33% (29 осіб), олігоартритичний – 30,00% (18 осіб), спондилоартритичний – 21,67% (13 осіб). Підвищення рівня ЗХС виявлено у 73,9% хворих на ПсА (середній рівень $5,23 \pm 1,01$). За ступенем активності суглобового процесу ремісія спостерігалась у 9,61% пацієнтів, середній ступінь активності – у 51,92%, а високий – у 17,3%. Всі хворі на ПсА мали ураження шкіри ПС.

Таблиця 2.1

Клініко -демографічна характеристика пацієнтів включених в дослідження

Показник	ПсА, n=60	ПС без ПсА, n=20	Контрольна група, n=20
----------	--------------	---------------------------	------------------------------

Вік, років	39,62±4,8	32,3±5,63	30,75±2,13
Жінок, (n/%)	28 (46,66%)*	8 (40%)	11 (55%)
Чоловіків, (n/%)	32 (53,33%)	12 (60%)	9 (45%)
Середня тривалість захворювання	10,42±0,34*	4,1±0,57	-
DAS 28, бали:		-	-
Ремісія <2,6	6 (10,00%)	-	-
Низький ступінь активності $\geq 2,6 < 3,2$	13 (21,67%)	-	-
Середній ступінь активності $\geq 3,2 < 5,1$	31 (51,67%)	-	-
Високий ступінь активності $\geq 5,1$	10 (16,66%)	-	-
PASI, бали	14,36±1,12*	7,20±1,05	-
Легкий ступінь < 10 балів n, %	11(18,33%)*	13(65%)	-
Середній ступінь $\geq 10 < 20$ балів n, %	41 (68,33%)*	5 (25%)	-
Важкий ступінь ≥ 20 балів n, %	8 (13,34%)	3 (15%)	-

Примітка: * різниця між групами достовірна $p < 0.05$.

Базисну терапію отримували 46 пацієнтів (76,6%), 69,56% хворих приймали метотрексат, 30,44% приймали лефлуномід. Глюкокортикоїди всередину отримували 29% пацієнтів. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) отримували 83.3% обстежених.

2.3. Методи дослідження

Всі включені у дослідження пацієнти проходили комплексне загальноклінічне обстеження з метою встановлення вже наявних та оцінки основних та додаткових ФР ССЗ. Воно складалося із збору скарг, анамнезу хвороби та життя, фізикального обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) та лабораторно-інструментальні обстеження, та суглобовий огляд із визначенням ступеню активності суглобового процесу за (DAS-28) та вирахування індексу поширеності і тяжкості ураження шкіри при псоріазі (PASI).

За результатами обстеження пацієнтів нами було проведено ретельний аналіз найбільш розповсюджених основних ФР ССЗ таких, як: стать, вік, наявність АГ, ЦД, ожиріння, гіподинамії, тривожних та/або депресивних розладів, тютюнопаління та вживання алкоголем, обтяженої спадковості.

Рівень загального серцево-судинного ризику визначався згідно українських рекомендацій з профілактики ССЗ від 2016. У пацієнтів без діагностованих ССЗ, ЦД, хронічних хвороб нирок або ін., за наявності яких пацієнт належав би до груп високого та дуже високого ризиків, застосовувалась шкала SCORE для оцінки серцево-судинного ризику.

У обстежених хворих, які не мали ІХС в анамнезі з метою проведення диференційної діагностики та виключення ішемічної природи при болях в грудній клітці застосовувався стандартизований опитувальник Роуза. Результат опитування було інтерпретовано по результатам відповідей на питання. При відповіді на запитання 1 – ні (відсутність больових відчуттів/дискомфорт у грудній клітці) результат вважався негативним, а при відповіді на запитання 1 – так, 3 і 4 – ні (біль неангінозного характеру) пацієнту було проведене ехокардіографічне, ЕКГ - обстеження, в деяких випадках ВЕМ, - для виключення ІХС.

Визначення обтяженої спадковості проводилось за наявності атеросклеротичного захворювання або основного ФР (високий АТ, ЦД, ДЛП) у родичів пацієнта першої лінії (мати або батько), які виявили у віці до 55 років у чоловіків та до 65 років – у жінок.

Наявність тривожних та/або депресивних розладів у пацієнтів була оцінена за допомогою госпітальної шкали тривоги й депресії HADS. Ця шкала призначена для скринінгу тривоги та депресії в пацієнтів в загальномедичній практиці. Вона містить в собі 14 питань та 2 субшкали, по 7 запитань в кожній: Т – тривога та Д – депресія. Інтерпретації даних проводиться з урахуванням сумарної кількості балів за кожною із шкал:

- 0-7 балів – норма: відсутність достовірно виражених симптомів тривоги/депресії;

- 8-10 балів – субклінічно виражена тривога/депресія;

- 11 балів і вище – клінічно виражена тривога/депресія.

Опитувальник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, BOOЗ 1989 р.) застосовувався з метою виявлення осіб, які вживають надмірну кількість алкоголю. Опитувальник складається із 10 пунктів. Пацієнтом заповнює його самостійно. Кожен пункт оцінюється від 0 до 4 балів. Діапазон балів за опитування знаходиться в межах від 0 (розлади відсутні) до 40 (серйозні розлади). Оцінка 8 балів або більше визначена як індикатор можливої алкогольної залежності.

Маса тіла була оцінена за допомогою розрахунку ІМТ за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Надмірна маса тіла була встановлена при ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м².

Ожиріння I ступеня – від 30,0 до 34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – від 40,0 до 39,9 кг/м² та ожиріння III ступеня було встановлене при масі тала більше 40,0 кг/м².

Тютюнопаління, як ФР ССЗ оцінювали при бесіді з пацієнтом відповідно до Наказу МОЗ України від 03.08.2012 № 601 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів».

2.3.1. Лабораторні методи дослідження

Абсолютно всім досліджуваним особам проводились наступні лабораторні дослідження: - загальноклінічні (загальний розгорнутий аналіз крові, загальний

аналіз сечі); - біохімічні дослідження (ліпідограма, СК, СРБ, ФГ в сироватці крові). Забір зразків венозної крові для дослідження в пацієнтів був проведений з ліктьової вени зранку натще, не менше ніж через 8 годин після останнього прийому їжі [195]. Ліпідний спектр крові (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА) досліджували ферментативним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі «Olympus AU 640» (Японія, 2007) на базі лабораторії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». За формулою Friedewald проводили розрахунок фракцій ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ (при ТГ менше 4,5 ммоль/л): ХС ЛПНЩ = загальний ХС – ХС ЛПВЩ – ТГ/2,2. ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 або загальний ХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПНЩ. ІА розраховували за формулою: ІА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ. За цільові показники було прийнято рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ відповідно до Європейських рекомендацій від 2011 року, та рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики, профілактики та лікування ДЛП від 2011 року. СРБ визначали імунотурбідиметричним методом в сироватці крові, СК – уріказним методом в сироватці крові на автоматичному біохімічному аналізаторі «Olympus AU 680» (Японія, 2007) на базі лабораторії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». ФГ визначали коагулометричним методом в сироватці крові на коагулометричному аналізаторі «ACL Elite Pro» (Instrumentation Laboratory, США, 2007) на базі лабораторії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». ІЛ-17 визначали методом імуноферментного аналізу в сироватці крові людини використовували набір реагентів виробництва ЗАТ «ELISA Kit»: ІЛ-17 (Human IL-17(Interleukin 17) ELISA Kit), кат. № E-EL-H0105, чутливість: 18,75 пг / мл, діапазон вимірювань: 31,25-2000 пг / мл. ІЛ-10 визначали методом імуноферментного аналізу в сироватці крові людини використовували набір реагентів виробництва ЗАТ «Вектор-Бест»: ІЛ-10 (інтерлейкін-10-ІФА-БЕСТ), кат. № А-8778, чутливість: 2 пг / мл, діапазон вимірювань: 0-500 пг / мл. Лабораторні дослідження (ІЛ-17 та ІЛ-10) виконували на багатоканальному мікропланшетному спектрофотометрі «MULTISCANEX» (Thermo Electron Corporation), 2007р. при довжині хвилі 450 нм в умовах клініко-діагностичної лабораторії клінічної імунології Державної установи «Інститут

нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України (м. Київ) відповідно до відомих нормативних документів, що регламентують порядок їх проведення. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках планшета на підставі відповідного калібрувального графіка розраховували концентрацію досліджуваного цитокіну в аналізованих зразках. Отримані результати виражали в пг/мл.

2.3.2. Інструментальні методи дослідження

Всім пацієнтам досліджуваних груп проводились наступні інструментальні дослідження: вимірювання АТ, УЗД СА з визначенням ТКІМ та наявності АБ. За показаннями, для виключення ІХС у пацієнтів без клінічних проявів, було проведене добове моніторування ЕКГ, велоергометрія, УЗД серця. Вимірювання АТ проводилось в стані спокою після 5-хвилинного відпочинку, тричі з інтервалом 2-3 хвилини на обох руках згідно стандартів вимірювання тиску. Рівень АТ визначався методом Короткова за допомогою стандартного сфігмоманометра LD-70 (Little Doctor, Сінгапур). За виявлення АГ її стадія та ступінь встановлювалась згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» та рекомендацій Європейського товариства кардіологів з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH) 2018 [195].

2.3.3. Ультразвукове обстеження сонних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії

Дослідження ТКІМ СА проводилось за допомогою ультразвукового діагностичного апарату "Ultima Pro-30" («Радмір», Україна, 2005) на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені

П. Л. Шупика лінійним датчиком з діапазоном частот від 5 до 10 МГц. За методикою виконання датчик ставився у визначеному порядку на кожній стороні шиї в області грудино-ключично-соскоподібного м'яза, в проекції загальної СА. Цим методом було отримане зображення загальних СА, їх біфуркацій та внутрішніх яремних вен. Стандартний протокол включав вимірювання ТКІМ білатерально на трьох рівнях судинного русла: в проксимальній, медіальній і дистальній точках протягом 1-1,5 см від біфуркації по задній стінці загальної СА. ТКІМ визначали як відстань між першою та другою ехогенними лініями досліджуваної судини, відповідно до методики Pignoli і Salonen. Також ТКІМ оцінювали в зоні її максимального візуального розміру при орієнтації площини сканування паралельно поздовжній осі судини, з розрахуванням середньої ТКІМ з 12-ти вимірів. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2018) а також українських рекомендацій (2016) з профілактики ССЗ за збільшення ТКІМ приймали значення $\geq 0,9$ мм. АБ в СА визначали наявною при локальному структурному потовщенні ділянки СА $\geq 0,5$ мм (або $\geq 50\%$) в порівнянні з оточуючими сусідніми ділянками або при потовщенні ділянки СА $\geq 1,5$ мм з протрузією її в бік просвіту судини [195].

2.3.4. Методи статистичної обробки результатів

Математична обробка отриманих результатів проводилась в програмах IBM SPSS 20 та Statistica 6.0, згідно до рекомендацій стандарту GCP для обробки даних. В програмі MS Excel 2007 було створено та підготовлено базу даних до математичної обробки. Статистична обробка отриманих результатів дослідження була проведена за параметричними та непараметричними методами. У кожній групі розраховано середні значення репрезентативних вибірок, медіани, стандартного відхилення та похибки, довірчі інтервали. Для визначенням коефіцієнтів кореляції були побудовані кореляційні матриці з метою підготовки даних до багатовимірної класифікації та створення кластерів для знаходження груп схожих об'єктів у вибірці. Був проведений аналіз взаємозв'язків між значеннями змінних. Були визначені фактори, які впливають на процеси розвитку

та перебігу захворювання. Оцінка сили зв'язку коефіцієнтів кореляції була здійснена за шкалою Чеддока: від 0,1 до 0,29 – слабкий зв'язок, від 0,3 до 0,49 – помірний зв'язок, від 0,5 до 0,69 – значний зв'язок, від 0,7 до 0,89 – сильний зв'язок, від 0,9 до 0,99 – дуже сильний, 1,0 – функціональний. Відносний ризику виникнення негативних результатів проводився за результатом розрахунку довірчого інтервалу в 95% (ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал). Якщо нижній показник 95% ДІ відносного ризику був $> 1,0$, то ризик вважався значущим. Достовірність якісних ознак перевірялась за таблицями спряженості з використанням непараметричного критерія χ^2 -квадрат (критерій наявності статистичного взаємозв'язку) за Пірсоном та Спірменом, які вказують на силу взаємозв'язку. Достовірним вважався результат при $p < 0,05$. Метод прогнозування атеросклеротичного враження був створений з використанням алгоритму, який заснований на критерії Ст'юдента в модифікації Амосова Н. М. зі співавт. (1975) [153-155] та полягає в порівнянні частоти деякого результату у ключової групи при наявності досліджуваної ознаки (P1) із середньою частотою цього ж результату у всіх учасників групи, обстежених на даний показник (P0). Аналіз отриманих даних методами статистики здійснювали з використанням рекомендацій О.П. Мінцера, Ю.В. Вороненка (2003) та стандартних статистичних програм «Statistica 6.0» та «SPSS 20» [195].

РОЗДІЛ ІІІ

ФАКТОРИ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ СТАНОМ СУДИННОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ НА ПСА, ПС ТА В ГРУПІ КОНТРОЛЮ

Відомо, що до 50% смертей серед хворих на ПсА зумовлено атеросклероз-залежними ССЗ. І хоча загалом відомо, що ризик виникнення ССЗ збільшується з віком, від цієї патології найчастіше страждають особи працездатного віку. Найбільше це стосується чоловіків. У багатьох випадках захворювання маніфестує в вигляді ГКС і, зазвичай, є небезпечними для життя [154,195]. Важливо відзначити, що смертність від ССЗ у хворих на ПсА істотно перевищує віко-статеві популяційні показники, що потребує подальшого вивчення особливостей факторів ризику та впливу самого артриту на стан серцево-судинної системи. Це може суттєво допомогти первинній ланці охорони здоров'я своєчасно розпізнати підвищений ризик розвитку зазначеної патології та провести цим пацієнтам своєчасну профілактику щодо запобігання виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи [195]. До найбільш поширених традиційних факторів ризику ССЗ відносять немодифіковані (стать, вік, обтяжений сімейний анамнез) та модифіковані (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла та ожиріння, цукровий діабет, тютюнопаління, психосоціальні фактори тощо) [195]. З метою вивчення особливостей ФР та їх впливу на розвиток ССЗ у хворих на ПсА, було проведено виявлення частоти відомих традиційних та додаткових ФР ССЗ у групах хворих на ПсА і ПС та групі контролю. Всі включені в дослідження хворі та пацієнти групи контролю пройшли комплекс клініко-лабораторних обстежень, за допомогою яких оцінювались наступні ФР: вживання тютюну, алкоголю, рівень фізичної активності (опитувальники); наявність тривожних та/або депресивних розладів за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS), активність псоріазу і ПсА (DAS-28, PASI), лабораторними методами визначались - показники ліпідограми, СК, СРБ, ІЛ-10, ІЛ-17. Аналіз сімейного анамнезу ССЗ застосовували для виявлення обтяженої спадковості за

розвитком ССЗ. Обтяжена спадковість виявлялась за наявністю атеросклеротичного захворювання або одного з основних ФР (високий АТ, ЦД, ДЛП) у родичів пацієнта першої лінії (мати або батько), які проявлялись у віці до 55 років у чоловіків та до 65 років у жінок. Для визначення стану судинної стінки та ступеню розвитку атеросклерозу всім включеним в дослідження пацієнтам проведено ультразвукове обстеження сонних артерій із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу (ТКІМ, діагностика АБ).

3.1. Особливості профілю ФР ССЗ у хворих на ПсА.

У групі хворих на ПсА, відповідно до результатів обстеження, частота виявлення традиційних поведінкових факторів ризику ССЗ (вживання тютюну, алкоголю, малорухоми спосіб життя) достовірно не відрізнялась від групи хворих на ПС та групи контролю (таблиця 3.1.1)

Таблиця 3.1.1

Частота виявлення традиційних поведінкових факторів ризику ССЗ

Показник	ПСА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Паління (будь-коли за останні 10 років),n,% осіб	68,33% (41 осіб)*	55,00% (11 осіб) #	40% (8 осіб)
Зловживання алкоголем, n,%осіб	11,66% (7 особи) †	10,00% (2 особи)	10% (2 особи)
Гіподинамія, n,% осіб	46,66% (28 осіб)	45,00% (9 осіб) #	30% (6 осіб)
Ожиріння, n,% осіб	26,66% (16 осіб)	15,00% (3 особи)	5% (1 особи)
Стрес,n,% осіб	93,33% (56 осіб)*	85,00% (17)	50% (10 осіб)

		осіб) #	
Обтяжена спадковість по ССЗ, n,% осіб	70,00% (42 осіб)*	40,00% (8 осіб)	40% (8 осіб)

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0.05$,

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$.

Частота комбінації традиційних факторів ризику ССЗ у хворих на ПсА наведена у таблиці 3.1.2.

Частота комбінації традиційних факторів ризику ССЗ у хворих на ПсА

Таблиця 3.1.2

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
<2 ФР ССЗ	8 осіб (13,33%)	3 особи (15,00%)	3 особи (15,00%)
3-5 ФР ССЗ	41 осіб (68,33%)	13 осіб (65,00%)	14 осіб (70,00%)
>5 ФР ССЗ	11 осіб (18,34%)	4 особи (20,00%)	3 особи (15,00%)

Аналіз поєднання 2, 3, 4 і більше традиційних ФР ССЗ, показав, що частота комбінування даних факторів серед пацієнтів з ПсА та пацієнтів з ПС істотно не відрізнялась. Серед хворих на ПсА поєднання 1-2-х ФР ССЗ виявлено у 13,33 % (8 осіб) хворих, у більшості випадків це була поєднання тютюнопаління та тривожних та/або депресивних розладів; одночасне поєднання 3-5 модифікованих ФР ССЗ мали 68,33 % (41 осіб) хворих, здебільшого виявлення комбінація тривожні та/або депресивних розладів з тютюнопалінням, стрес, гіподинамія, ожиріння. Комбінація 5 і більше модифікованих традиційних ФР була виявлена у 18,34 % (11 осіб) випадків. Частота комбінації 2х ФР ССЗ у групі порівняння 15,00% (3 особи), 3-5 ФР ССЗ 65,00% (13 осіб) та поєднання 5 і більше ФР ССЗ зустрічалось у 20,00 % (4 особи) пацієнтів групи порівняння відповідно.

Опираючись на отримані нами данні можна висунути припущення, що ризик розвитку ССЗ у хворих на ПсА та ПС однаково частото виникає при комбінації різної кількості ФР ССЗ.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження було встановлено, що у хворих на ПсА найчастіше частіше (68,33%) спостерігалось поєднання чотирьох ФР ССЗ: тютюнопаління, гіподинамія, стрес, обтяжена спадковість.

Враховуючи доведений значний вплив ожиріння та надмірної ваги тіла на розвиток метаболічних та серцево-судинних захворювань нами проведено визначення показників маси тіла, ІМТ та ОТ у обстежених пацієнтів. Аналіз одержаних даних показав, що хворі на ПсА мають більшу частоту підвищеного ІМТ та ознаки абдомінального ожиріння (за величиною ОТ) порівняно із хворими на ПС та групою контролю; також серед хворих на ПсА достовірно частіше виявляються різні ступені ожиріння, порівняно із іншими двома обстеженими групами пацієнтів.

Середній ІМТ серед включених в дослідження хворих на ПсА складав $(27,04 \pm 6,67)$ кг/м². Серед них масу тіла в межах норми мали 38 осіб (63,33 %), надлишкову масу тіла – 9 (15,00 %), а на ожиріння страждали 16 пацієнтів (26,66 %), з них ожиріння 1 ступеня мали 11 (68,75 %), ожиріння 2 ступеня – 3 (18,75 %), ожиріння 3 ступеня – 2 осіб (12,5 %).

Показники середніх величин ІМТ осіб обстежених груп представлені в таблиці 3.1.3.

Таблиця 3.1.3

Показники середніх величин ІМТ осіб обстежених груп

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Ожиріння, n,% осіб	26,66% (16 осіб)*#	15,00% (3 особи)#	5% (1 особи)
I ступінь	68,75 % (11 осіб)	66,66% (2 особи)	100% (1 особа)

II ступінь	18,75% (3 особи)	33,34 % (1 особа)	-
III ступінь	12,5% (2 особи)	-	-
ІМТ, кг/м ²	27,04±6,67*#	24,95±5,02 #	21,24±4,31
Абдомінальне ожиріння (ОТ >80см у жінок, >92см у чоловіків)	Чол – 50% (10 осіб) Жінки – 50% (10 осіб)	Чол – 33,34 % (1 особа) Жінки – 66,66% (2 особи)	Чол – Жінки – 100% (1 особа)

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$,

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$.

Як видно з даних, наведених в таблиці 3.1.3 для хворих на ПС і ПсА характерним був збільшений, порівняно із групою контролю показник ІМТ та істотно вища частота ожиріння та абдомінального ожиріння, порівняно із здоровими особами групи контролю, що може бути наслідком поєднаного впливу гіподинамії, застосування ГК в лікуванні псоріатичної хвороби та бути фактором підтримки стану хронічного запалення в організмі хворих, і таким чином, опосередковано додатково впливати на прогресування атеросклерозу та його ускладнень в даній когорті хворих.

Серед включених у дослідження хворих на ПсА курили на момент обстеження чи тривало курили в анамнезі 41 пацієнтів (68,33%) із тривалістю від 2 до 30 років, середня тривалість паління склала 18,00 років (таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

**Показники тривалості тютюнопаління обстежених груп хворих
(Me(IQR:Q25-Q75))**

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Тривалість	18,00*	14,00	10,00

тютюнопаління, пачко-роки	(14,25-30,00)	(10,25-30,00)	(3,5 -36,50)
------------------------------	---------------	---------------	--------------

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$.

Отже, хоча і відомо про згубний вплив компонентів тютюну на ССЗ більше 50% хворих на ПсА та ПС продовжують палити, що потребує проведення більш активної інформаційно-просвітницької роботи для корекції даного ФР ССЗ [150-152].

У включених у дослідження хворих на ПсА середнє значення балів за шкалою HADS складало $(12,96 \pm 0,34)$ балів, а > 11 балів мали 65,00 % (39 пацієнтів). У 35,00 % (21 осіб) випадків було виявлено менше 11 балів за даною шкалою.

За результатами дослідження (таблиця 3.1.5) у хворих на ПсА середнє значення балів було достовірною більшим у порівнянні з показником балів у групі хворих з ПС та групою контролю відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1.5

**Середні показники балів за Госпітальною шкалою тривоги та депресії
(HADS) обстежених груп (Me(IQR:Q25-Q75))**

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Бали, ОД.	14,00 (13,00-17,5)	11,00 (7,00-14,00)	9,50 (4,00-13,50)

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$.

Отже, отримані дані підтверджують вагомий вплив стресових факторів та тривожно-депресивних розладів на розвиток та прогресування ССЗ, тому модифікація даного ФР повинна бути врахована при проведенні профілактичних заходів сімейним лікарем у хворих на ПсА.

3.1.1. Стан ліпідного обміну в обстежених групах пацієнтів

Одним із доведених етіологічних факторів виникнення атеросклерозу є порушення ліпідного обміну – дисліпідемія (ДЛП). ДЛП самотійно або в поєднанні з іншими традиційними та додатковими ФР ССЗ призводить до тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи [201]. Основною причиною розвитку ІХС вважається атеросклероз коронарних артерій. Наявність ФР та основного захворювання лише прискорюють процес виникнення ССЗ. Встановлено, кореляцію між збільшення рівня загального ЗХС та підвищенням рівня захворюваності та смертності від ССЗ та їх ускладнень [201,195].

Проведений аналіз результатів визначення показників ліпідного обміну показав, що для хворих на ПсА характерною була ДЛП із збільшенням ЗХС та ХС ЛПНЩ (виявлено 64,3 % та 71,1% хворих відповідно), та достовірне зниження ХС ЛПВЩ (% хворих), частота таких порушень ліпідного обміну достовірно перевищувала показник групи хворих на ПС та групи контролю (таблиця 3.1.1)

В результаті дослідження було виявлено, у групі хворих на ПсА з достовірною різницею був більшим, середній показник ЗХС порівняно з хворими на ПС та контрольною групою ($p < 0,05$). Спостерігалася тенденція більш високих середніх рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та нижчого рівня ХС ЛПВЩ серед пацієнтів хворих на ПсА порівняно з групою хворих на ПС, показники ліпідограми мали достовірну різницю між основною групою та групою контролю відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1.1

Середні значення показників ліпідограми у обстежених пацієнтів

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Частота ДЛП, %	83,33% (50 осіб)* #	65,% (13 осіб)#	15,00% (3 особи)
ЗХС, ммоль/л	5,62±0,20*#	4,17±0,44	3,20±0,10

ТГ, ммоль/л	2,58±0,20*	1,52±0,10#	0,68±0,20
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,76±0,10*#	1,32±0,10#	1,19±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,45±0,80*#	3,12±0,30#	2,13±0,30
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81±0,40*#	0,62±0,10#	0,47±0,10
ІА, у.о.	3,69±0,90*#	2,7±0,20#	2,47±0,20

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$.

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$.

Загалом, в результаті дослідження було виявлено, що у хворих на ПсА були достовірно вищі середні рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА та нижчий середній рівень ХС ЛПВЩ, у порівнянні з хворими на ПС та показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

3.1.2. Рівень серцево-судинного ризику за шкалою SCORE у обстежених групах пацієнтів

Враховуючи те, що дана шкала SCORE рекомендована до застосування у осіб віком від 40 років, а серед пацієнтів групи пацієнтів з ПС – у 55,00 % (11 осіб), дану шкалу, у групі хворих на ПсА, можна було застосувати у 83,33% випадків (60 осіб). Більшість пацієнтів хворих на ПсА знаходились в зоні помірного ризику (37 осіб, 61,66 %), в той час як основна частина пацієнтів групи хворих на ПС відносились до групи легкого та середнього ступеню ризику (40,00% та 40,00 % відповідно) за шкалою SCORE (таблиця 3.1.2). За рівнем серцево-судинного ризику за шкалою SCORE виявлено достовірну різницю між групами хворих на ПсА та Пс та групою контролю відповідно ($p < 0,05$). Розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих на ПсА у рутинній практиці не визначається, враховуючи той факт, що у більшості випадків пацієнти групи хворих на ПсА відносяться до осіб з помірним ризиком за шкалою SCORE. Це вказує на відсутність профілактичної

настороженості серед пацієнтів та лікарів первинної медико-санітарної допомоги серед осіб хворих ПсА та ПС, які відносяться, за результатами нашого дослідження, до груп низького та помірного ризику за шкалою SCORE.

Таблиця 3.1.2

Рівень серцево-судинного ризику за шкалою SCORE у обстежених груп

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
SCORE	3,11±0,33*#	2,43±0,11#	1,71±0,11
Низький рівень <1 балів %, n	7 осіб (11,66 %)*#	7 осіб (35,00 %)#	12 осіб (60,00%)
Середній рівень <1≤4 %, n	37 осіб (61,66 %)*#	9 осіб (45,00%)#	6 осіб (30,00 %)
Високий рівень ≥5 %, n	16 осіб (26,68 %)*#	4 осіб (20,00 %)#	2 осіб (10,00 %)

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, p<0,05.

різниця з групою контролю достовірна, p<0,05.

3.2. Стан судинної стінки та вираженість атеросклерозу у обстежених пацієнтів

З метою визначення особливостей атеросклеротичного процесу пацієнтам всіх груп включених у дослідження проводилось УЗД СА на ультразвуковому апараті «Ultima Pro-30» (RADMIR, Харків, 2005) лінійним датчиком з частотою 5–10 МГц на базі кафедри сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика із визначенням сурогатних маркерів атеросклерозу (ТКІМ СА, наявність АБ в СА). Відповідно до рекомендацій сканування СА проводилося у трьох площинах – двох поздовжніх (передній і задній) і одній поперековій. Датчик розташовували по передньому та задньому краю m.sternocleidomastoideus. Встановлено, що атеросклероз – це системне захворювання судин. Також доведено, що на різних ланках будова судин є незмінною. Вчені вважають, що вираженість

атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях можна оцінити непрямим шляхом за допомогою оцінки с стану СА. Для досягнення цієї мети застосовують неінвазивні ультразвукові методики дослідження та визначають сурогатні маркери атеросклерозу [195]. За результатами ультразвукового дослідження сонних артерій виявлено, що хворі на ПсА і ПС мають більшу вираженість атеросклеротичного процесу порівняно із здоровими однолітками, що підтверджується достовірно більшими середнім значенням ТКІМ у групі хворих на ПсА ($0,93 \pm 0,02$) ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю ($0,68 \pm 0,02$). Збільшення ТКІМ $СА \geq 0,9$ виявлено у 45,00% хворих на ПсА, і у 25,0% хворих на ПС, що достовірно перевищує показник групи контролю (5,00%). Варто наголосити, що у 6,66% хворих на ПсА діагностовано наявність атеросклеротичних бляшок.

Результати УЗ дослідження стану каротид у обстежених наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Стан судинної стінки сонних артерій у обстежених пацієнтів

Показник	ПсА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
Середнє значення ТКІМ СА, мм	$0,93 \pm 0,02^{*}\#$	$0,7 \pm 0,01\#$	$0,64 \pm 0,02$
ТКІМ $\geq 0,9$ мм	45% (27 осіб)*#	25% (5 осіб)	5% (1 особа)
Кількість АБ СА	20% (12 осіб)* #	0	0

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$,

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$.

Подальший аналіз результатів УЗД СА показав, що у хворих на ПсА основної групи достовірно частіше визначався односторонній стеноз (30% хворих) СА та стенози понад 30 % СА. Встановлено, найбільш часто локалізацію стенозу СА виявляли у ділянці біфуркації та синусі внутрішньої СА.

Важливо відмітити, що за результатами УЗД з найбільш можливою точністю повинна бути виміряна ступінь стенозу СА. Враховуючи технічні особливості, для визначення ступеня стенозу основними є індекси стенозу NASCET і ECST, розроблені в ході рандомізованих досліджень в США і Європі [155, 156].

На даний момент в літературі немає точних критеріїв визначення значущості ступеня стенозу СА. Так, за ступенем стенозу умовно розрізняють: незначимий стеноз (0-29 %); помірний (30-50 %); виражений (50-69 %); критичний (70-99 %) і оклюзію (100 %). За деякими авторами, наприклад, C Arning та JM de Bray et al., стеноз менше 30% взагалі не вважається «стенозом» і діагностується як «нестенозуюче атеросклеротичне ураження» [157].

Принципово важливою залишається градація стенозів менше 50 %, що не підлягають хірургічному втручанню, і стенозів більше 75 %, що як правило, потребують проведення хірургічного втручання на судинах [158,159].

В нашому дослідженні було виявлено, що у хворих на ПсА без клінічних проявів ССЗ значимий стеноз мали 20% (12 осіб) хворих з АБ в просвіті СА.

3.3. Запальний процес як фактор ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ПсА

Для визначення можливого впливу запалення на розвиток і прогресування атеросклеротичного ураження, проведено ретроспективне визначення рівню СРБ в сироватці крові у хворих на ПсА за даними медичних карт.

За результатами аналізу даних медичних карт середній рівень (за два роки) СРБ включених у дослідження хворих на ПсА складав $8,50 \pm 1,79$ мг/л. На період включення у дослідження середній рівень СК хворих на ПсА становив $402,85 \pm 15,24$ мг/л.

В таблиці 3.3 представлені середні показники кількості СРБ та СК в сироватці крові осіб обстежених груп.

Середні рівні СРБ, СК ФГ в сироватці крові у обстежених пацієнтів

Показник	ПСА n=60	ПС без ПсА n=20	Контрольна група n=20
СРБ, (мг/л)	8,50±1,79*#	4,45±0,53#	0,77±0,2
СК, (мкмоль/л)	402,85±15,24*#	326,68±15,59#	187,83±8,20
Фібриноген, (г/л)	2,94±1,02#	1,97±0,77#	1,90±0,20

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$,

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$.

Було виявлено, що середній показник кількості СРБ в основній групі був достовірно вищим за показник пацієнтів групи порівняння – 8,50±1,79 (4,53-9,20) мг/л та 4,45±0,53 (1,73-5,38) мг/л, відповідно ($p < 0,01$).

Як видно з табл. 2.3, відповідно до ретроспективних даних, в основній групі та групі порівняння спостерігалася достовірна різниця показників середніх значень рівнів СРБ ($p < 0,05$).

Одним із доведених факторів високого ризику розвитку ССЗ визначено збільшення рівн. СРБ більше 5 мг/л [160,161]. В нашому дослідженні більша частка хворих на ПсА припадала на осіб із середніми рівнями СРБ від 4,0 до 10,0 мг/л, а значення СРБ в сироватці крові рівня загальноприйнятої норми ($> 5,0$ мг/л) було виявлено у 31,66 % (19 осіб).

Thomas Pearson із співавторами з CDC/АНА визначили граничними пороговими високого ризику значеннями СРБ $> 3,0$ мг/л [162,163]. За результатами проведеного дослідження високий ризику відповідно до цих критеріїв виявили у 71,66 % (43 осіб) хворих на ПсА.

За результатами дослідження, у хворих на ПсА середній рівень ФГ становив 2,94±1,02г/л, з них підвищення рівня ФГ в сироватці крові, у даної групи хворих, більше 4 г/л виявлено у 17 осіб (28,33%). У даної групи хворих серед осіб, які палять або палили будь-коли за останні 10 років, на відміну від

осіб які не палять було виявлено достовірно більший рівень ФГ у сироватці крові ($p < 0,01$) та прямий кореляційних зв'язок середньої сили між рівнем ФГ та тривалістю тютюнопаління ($r = 0,38, p < 0,05$).

У групі хворих на ПсА середні значення рівнів СК знаходились в межах від 200,0 до 450,0 мкмоль/л. Серед хворих на ПсА 70,0% (42 особи) мали показники в межах загальноприйнятої норми (жінки – до 350,0 мкмоль/л, чоловіки – до 420,0 мкмоль/л), а підвищені – 30 % (18 осіб).

За результатами дослідження у 53,3% (35 осіб) обстежених хворих на ПсА було визначено середні рівні СК >300 мкмоль/мл. У групі хворих на ПС у 80,00% (16 осіб) обстежених, за результатами лабораторних досліджень, мали середній рівень СК >300 мкмоль/мл, що у свою чергу, враховуючи дані літератури, підвищує ризик ССЗ [164, 165].

Отримані в нашому дослідженні дані співпадають з результатами багатьох досліджень, що, в свою чергу, веде до пришвидшення та поглиблення прогресування атеросклерозу та атеросклероз залежних кардіоваскулярних подій у досліджуваної групи хворих.

Отже, визначення рівня СРБ в сироватці крові саме у хворих на ПсА є важливим та сучасним питанням для ранньої профілактики ССЗ. Отримані в дослідженні дані ще раз підтверджують той факт, що СРБ виступає в ролі не лише чутливого маркера запалення, а також відіграє активну роль у розвитку та прогресуванні процесів судинного ураження, та, навіть, розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, таких як, ІМ та ГПМК, що співпадає з даними Гонцарюка Д. О. зі співавторами (Практична ангіологія, 2013р.) [166].

3.4. ІЛ-17 та ІЛ-10 як фактори серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит

ІЛ-17 (ІЛ-17А) є членом недавно ідентифікованої сімейства цитокінів, що включає ІЛ-17А, ІЛ-17В, ІЛ-17С, ІЛ-17D, ІЛ-17Е (ІЛ-25) та ІЛ-17F. ІЛ-17 та ІЛ-17F мають прозапальну активність, що індукує експресію прозапальних цитокінів, колонієстимулюючих факторів та хемокінів із дендритних клітин, нейтрофілів, Т-

клітин, моноцитів / макрофагів та епітеліальних клітин [167, 168]. ІЛ-17А та ІЛ-17F можуть мобілізувати, набрати та активувати нейтрофіли [168, 169].

У нормальній шкірі ІЛ-17 не виявляється, і біологічна терапія, яка інгібує шляхи Th17, призводить до зниження експресії ІЛ-17 та ІЛ-23 та покращення результатів захворювання [167, 170, 171]. Th17 клітини та цитокіни, що виробляються цими клітинами, виявляються в підвищеному рівні в шкірі, ураженій ПС [172, 173–178]. Статистично значущі відмінності в рівні ІЛ-17А в сироватці крові були виявлені у хворих на псоріатичну хворобу порівняно зі здоровими контрольними групами [179]. Рівень ІЛ-17 у сироватці крові корелює з площею ПС та індексом тяжкості (PASI) [179].

Крім того, було проведено аналіз взаємної кореляції між концентраціями відібраних цитокінів у псоріатичних хворих. Виявлено значну позитивну кореляцію між значеннями ІЛ-23 та ІЛ-17 ($P < 0,05$; $r = 0,271$). Підвищення концентрації ІЛ-23 супроводжувалося підвищенням концентрації ІЛ-17. У попередніх дослідженнях було встановлено, що взаємодія ІЛ-23 з його рецептором на клітинах Th17 стимулює вироблення ІЛ-17 та інших супутніх прозапальних цитокінів, активує НК-клітини та регулює вироблення антитіл [180,181,101,168].

Рівень досліджуваних цитокінів у хворих на ПсА, ПС та групи контролю представлений у таблиці 2.4.1., з якої видно, що в сироватці крові у хворих на ПсА була виявлена достовірно і значимо більш висока концентрація прозапальних цитокінів у порівнянні з показниками групи контролю ($p < 0,05$); рівень протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у хворих на ПсА був дещо вищий, ніж у групі контролю.

На момент дослідження середній рівень ІЛ-17 хворих на ПсА становив $127,58 \pm 1,29$ пг/мл. На момент дослідження середній рівень ІЛ-10 включених у дослідження хворих на ПсА складав $13,33 \pm 1,31$ пг/мл.

В таблиці 3.4.1. представлені середні показники кількості ІЛ-10 та ІЛ-17 в сироватці крові осіб обстежених груп.

Рівень ІЛ-10 та ІЛ-17 у сироватці крові у обстежених пацієнтів

Групи обстеження	ІЛ-10 Сироватка крові, М±m, пг/мл	ІЛ-17 Сироватка крові, М±m, пг/мл
ПсА	13,33±1,31*#	127,58±1,29
ПС	4,67±1,02*#	100,21±0,81
Контрольна група	2,59±1,02*	8,66±0,68

Примітка: * різниця між групами хворих достовірна, $p < 0,05$,

різниця з групою контролю достовірна, $p < 0,05$

Як видно з таблиці 3.4.1, в основній групі та групі порівняння спостерігалася достовірна різниця показників середніх значень рівнів ІЛ-17 та ІЛ-10 між групами та групою контролю відповідно ($p < 0,05$). Також спостерігалась достовірна різниця рівнів ІЛ-17 між групами хворих на ПсА та ПС та групою контролю відповідно ($p < 0,05$).

Були виявлені достовірні відмінності у вмісті ІЛ-10 у групі хворих ПсА з різним ступенем активності запального процесу у порівнянні з групою хворих на ПС та групою контролю ($p < 0,05$) (таблиця 3.4.2).

В таблиці 3.4.2. представлені показники кількості ІЛ-17 в сироватці крові осіб обстежених груп відповідно до ступеню вираженості суглобового та шкірного ураження.

Було виявлено, достовірну різницю між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові у групі хворих на ПсА з різним ступенем активності запального процесу у порівнянні з групою хворих на ПС ($p < 0,05$). У пацієнтів з низьким ступенем активності шкірного ураження за PASI середній рівень складав $61,09 \pm 0,81$, що вказує на важливу роль рівня ІЛ-17 як ФР ССЗ [105].

Рівні інтерлейкіну 17 у обстежених хворих на ПСА та ПС

Показник	ПСА n=60	ПС без ПСА n=20
DAS 28, бали		
Ремісія <2,6, n= 5 (9,61 %)	26,00±1,01	-
Низький ступінь активності ≥2,6<3,2, n=11 (21,15%)	134,80±2,03	-
Середній ступінь активності ≥3,2<5,1, n= 27 (51,92 %)	169,20±6,85	-
Високий ступінь активності ≥5,1, n= 9 (17,31%)	180,33±3,44	-
PASI, бали		
Легкий ступінь < 10 балів n= 9 (17,31 %)	-	61,09±0,81
Середній ступінь ≥10>20 балів n= 36 (69,23 %)	-	91,75±1,11
Важкий ступінь >20 балів n= 7 (13,46 %)	-	147,81±1,04

3.5. Взаємозв'язок між традиційними ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА

Головним завданням сучасної медичної науки, в первинній медичній допомозі, є пошук ФР та предикторів ССЗ за допомогою яких лікарі загальної практики-сімейної медицини могли б на етапі ПМД виявити осіб з підвищеним ризиком серцево-судинної патології на доклінічному етапі та своєчасно здійснити заходи профілактики, у даної групи хворих, з метою попередження виникнення серцево-судинних ускладнень.

Серед осіб контрольної групи спостерігалася тенденція до більшої ТКІМ серед осіб із ожирінням – 1,7 (0,4-6,5), порівняно з особами без ожиріння, але достовірної різниці рівні не досягли (таблиця 3.5.1.).

Спостерігалася тенденція до виявлення більшого середнього значення ТКІМ при наявності ознак тривожно-депресивних розладів (більше 11 балів за шкалою HADS) у порівнянні з особами без них, показники досягли достовірних рівнів – 5,0 (1,2-20,9) у групі хворих на ПсА.

Таблиця 3.5.1

Частота виявлення порушень ТКІМ за наявності окремих традиційних факторів ризику серцево-судинного ризику

Ознаки	Групи	n	Частота виявлення ТКІМ	OR (95%CI)	p
Паління	так	34	30 (88,2%)	4,0 (1,1-14,9)	0,033*
	ні	26	17 (65,4%)		
Алкоголь	так	7	6 (85,7%)	3,1 (0,3-27,6)	0,293
	ні	53	35 (66,0%)		
Гіподинамія	так	30	25 (83,3%)	4,4 (1,3-14,5)	0,012*

	ні	30	16 (53,3%)		
Ожиріння (ІМТ \geq 30 кг/м ²)	так	11	7 (63,6%)	1,7 (0,4-6,5)	0,448
	ні	49	25 (51,0%)		
Стрес (Бали за HADS, \geq 8 ум.од.)	так	49	42 (85,7%)	5,0 (1,2-20,9)	0,020*
	ні	11	6 (54,5%)		
Спадковість за ІХС	так	37	32 (86,5%)	1,7 (0,4-7,3)	0,467
	ні	19	15 (78,9%)		

Оцінка впливу наведених ФР ССЗ (таблиця 3.5.1.) на вірогідність розвитку порушень ТКІМ СА є досить однорідною і не виявляє статистично значиму гетерогенність – $I^2=0,0\%$; $p=0,803$. Проте, як видно на рисунку 1, статистично значимими факторами є паління – OR=4,0 (1,1-14,9), гіподинамія – OR= 4,4 (1,3-14,5) та стрес - 5,0 (1,2-20,9).

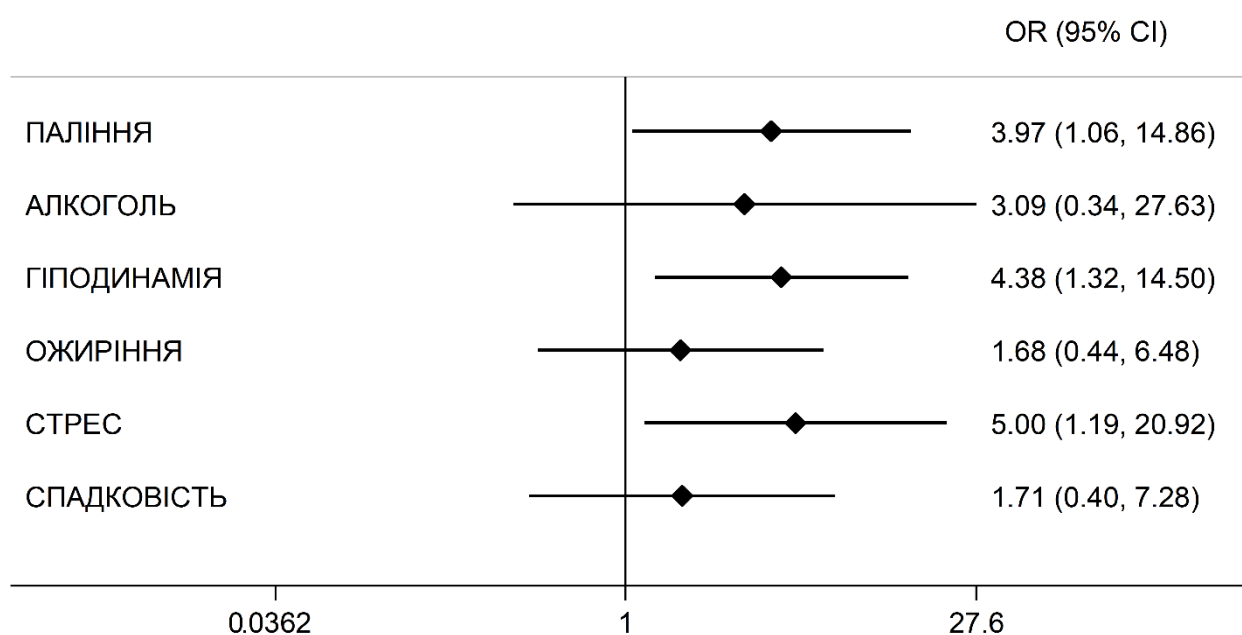


Рис.1 Прогностична оцінка ризику розвитку порушень ТКІМ при наявності несприятливих анамнестичних факторів

3.6. Взаємозв'язок між додатковими ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА

З метою покращення прогнозування виникнення серцево-судинних ускладень продовжується вивчення ролі додаткових біохімічних та сурогатних маркерів атеросклерозу. За результатами проведених досліджень в загальній популяції, дисліпідемія – найбільш важливим доведеним фактором серцево-судинного ризику.

Для визначення ролі традиційних ФР ССЗ, як чинників прогресування атеросклеротичного процесу, були проведено кореляційний аналіз між маркерами атеросклерозу та ФР у хворих на ПсА (таблиця 3.6.1.).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують стан судинної стінки та ФР ССЗ у хворих на ПсА (див. табл. 3.6.1 та 3.6.2), виявив прямий кореляційний зв'язок між ТКІМ СА і DAS 28 ($r=0,54$, $p<0,05$), ЗХС ($r=0,68$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,67$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,53$, $p<0,05$), ФГ ($r=0,52$, $p<0,05$), PASI ($r=0,43$, $p<0,05$), ІЛ-10 ($r=0,33$, $p<0,05$).

Виявлено прямий зв'язок середньої сили між відсотком стенозу просвіту СА та рівнем СРБ ($r=0,41$, $p<0,01$), середніми показниками ЗХС ($r=0,35$, $p<0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,37$, $p<0,001$) та, звісно, ступенем потовщення КІМ ($r=0,60$, $p<0,001$).

Кореляційний аналіз у групі хворих на ПсА з DAS 28 середнього і високого ступеню активності ($\geq 3,2$) продемонстрував сильний кореляційний зв'язок між значенням величини ТКІМ СА та рівнем СК ($r=0,61$), а між рівнем ІЛ-10 та ХС ЛПНЩ – кореляційний зв'язок середньої сили (таблиця 3.6.2).

За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність сильного зворотнього зв'язку між рівнем ХС ЛПНЩ та СРБ ($r=-0,54$, $p<0,05$), і зворотнього зв'язку середньої сили з рівнем СК ($r=0,46$, $p<0,05$). Рівнем ФГ та СРБ були пов'язані прямим зв'язком середньої сили ($r=0,54$, $p<0,05$). Також між рівнем ФГ та СК було виявлено прямий зв'язок середньої сили ($r=0,48$, $p<0,05$).

Виявлено прямий зв'язок середньої сили, у групі хворих на ПсА, між активністю запального процесу за DAS 28 та ЗХС ($r=0,43$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,33$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,67$, $p<0,05$), PASI ($r=0,46$, $p<0,05$).

У групі хворих на ПсА виявлено прямий зв'язок середньої сили між PASI та ЗХС ($r=0,41$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,37$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,55$, $p<0,05$), DAS 28 ($r=0,46$, $p<0,05$).

У групі хворих на ПС даний аналіз встановив: прямий зв'язок середньої сили між ТКІМ СА і ЗХС ($r= 0,37$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r= 0,39$, $p<0,05$), СРБ ($r= 0,47$, $p<0,05$).

В таблиці 3.6.1 представлені основні коефіцієнти парної кореляції між ФР ССЗ та маркерами атеросклеротичного ураження у хворих на ПсА.

Таблиця 3.6.1

Коефіцієнти парної кореляції між ФР ССЗ та маркерами атеросклерозу серед осіб з ПсА

	ЗХС, ммоль /л	ХС ЛПНЩ, ммоль/ л	СРБ, мг/л	СК, ммоль /л	ФГ, г/л	ТКІМ , мм	DAS28, бали	PASI, бали
ЗХС, ммоль/л	1	0,67*	0,43*	0,10	0,28	0,68*	0,43*	0,41*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,67*	1	0,09	0,24	0,26	0,67*	0,33*	0,37*
СРБ, мг/л	0,43*	0,11	1	0,28	0,54	0,53*	0,67*	0,55*
СК, ммоль/л	0,10	0,25	0,28	1	0,48	0,61*	0,61*	0,34*

МКМОЛЬ/ Л								
ФГ, г/л	0,28	0,10	0,54	0,48	1	0,43*	0,12	0,13
ТКІМ, мм	0,68*	0,67*	0,53*	0,61*	0,43*	1	0,54*	0,33*
DAS28, бали	0,43*	0,33*	0,67*	0,61*	0,28	0,54*	1	0,47*
PASI, бали	0,41*	0,37*	0,55*	0,34*	0,16	0,33*	0,47*	1

Примітка: * достовірний зв'язок при $p < 0.05$.

Взаємозв'язок запалення із дисліпідемією було підтверджено результатами проведеного нами кореляційного аналізу, також було підтверджено, що дисліпідемія відіграє значну роль у прогресуванні атеросклеротичного ураження судин і формування в подальшому ССЗ.

Рівень ІЛ-10 (Таблиця 3.6.2.) був пов'язаний прямим зв'язком середньої сили з індексом PASI ($r=0,47$, $p < 0.05$), DAS 28 ($r=0,43$, $p < 0.05$), СРБ ($r=0,41$, $p < 0.05$).

Таблиця 3.6.2

Результати кореляційного аналізу рівнів інтерлейкіну-10 та лабораторних показників ПсА

Корелюючі ознаки	Коефіцієнт кореляції	Рівень значимості, p
Рівень ІЛ-10 і ХС ЛПНЩ	0,48	$p < 0,05$
Рівень ІЛ-10 і PASI	0,47	$p < 0,05$
Рівень ІЛ-10 і DAS 28	0,43	$p < 0,05$
Рівень ІЛ-10 і ТКІМ	0,41	$p < 0,05$
Рівень ІЛ-10 і СРБ	0,39	$p < 0,05$

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують стан судинної стінки та запальний процес у хворих на ПсА (див. табл.3.6.3.) виявив кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ІЛ-17 та DAS 28 ($r=0,48$, $p < 0,05$),

між ІЛ-17 та PASI, між ІЛ-17 і СРБ ($r=0,38$, $p<0,05$) та прямий зв'язок середньої сили між ЗХС та ІЛ-17 ($r=0,37$, $p<0,05$). Виявлено значну позитивну кореляцію між концентрацією ІЛ-17 та вираженістю псоріатичного ураження шкіри, виміряною PASI ($r=0,61$, $p<0,05$).

Таблиця 3.6.3

Результати кореляційного аналізу рівнів інтерлейкін-17 та лабораторних показників ПсА

Корелюючі ознаки	Коефіцієнт кореляції	Рівень значимості, p
Рівень ІЛ-17 і PASI	0,61	$p<0,05$
Рівень ІЛ-17 і DAS 28	0,48	$p<0,05$
Рівень ІЛ-17 і ТКІМ	0,36	$p<0,05$
Рівень ІЛ-17 і СРБ	0,38	$p<0,05$

Для глибокої оцінки впливу ФР на ТКІМ проведено порівняння останньої в залежності від присутності чи відсутності ФР у хворих на ПсА, що представлено в таблиці 3.6.4 та рисунку 3.2.

Як видно з таблиці 3.6.4, в ході нашого дослідження, було виявлено достовірно більше значення ТКІМ серед пацієнтів, котрі мали підвищений рівень ЗХС– OR=19,0 (4,2-87,1), ХС ЛПВЩ - OR=12,9 (3,1-53,5), ХС ЛПНЩ OR=12,9 (3,1-53,5) вище норми ($p<0,01$).

У хворих на ПсА з рівнем СРБ більше 5 мг/л було виявлено достовірно більший показник середнього значення ТКІМ СА, ніж у хворих на ПсА з рівнем СРБ в межах норми OR=8,7 (2,1-36,8) ($p=0,0001$).

Подібна картина спостерігалася в осіб, у котрих рівень СК був вище референтних значень загальної популяції OR=9,7 (2,3-41,3) ($p=0,0001$), а при підвищенні ФГ понад 4г/л в сироватці крові OR=12,5 (2,8-56,0) ($p=0,0001$).

У нашому дослідженні спостерігалася тенденція до збільшення ТКІМ при DAS28 >3,2 бали OR=2,05 (0,5-7,5) та при PASI \geq 2 бали OR=3,4 (0,95-12,5) ($p=0,0001$).

Спостерігалася тенденція до виявлення більшого середнього значення ТКІМ при ТГ >2 ммоль/л, підвищенні ХС ЛПВЩ вище 1,48 для чоловіків та 1,68 для жінок відповідно, підвищенні рівнів ХС ЛПДНЩ вище 0,7, але достовірних різниць показники не досягли (таблиця 3.6.4 та рисунку 3.2).

Таблиця 3.6.4

Частота виявлення порушень ТКІМ за наявності порушень ліпідного обміну.

Ознаки	Групи (норма та відхилення від норми)	n	Частота виявлення ТКІМ	OR (95%CI)	p
ЗСХ	так	43	40 (93,0%)	19,0 (4,2-87,1)	0,0001*
	ні	17	7 (41,2%)		
ТГ	> 2 ммоль/л	32	24 (75,0%)	1.2 (0.4-3.8)	0,755
	до 2 ммоль/л	28	20 (71,4%)		
ХС ЛПВЩ	↑1,48-ч, ↑1,68-ж	44	40 (90,9%)	12,9 (3,1-53,5)	0,0001*
	норма	16	7 (43,8%)		
ХС ЛПНЩ	↑3 ммоль/л	37	35 (94,6%)	16,0 (3,1-83,0)	0,0001*
	↓3 ммоль/л	23	12 (52,2%)		
ХС ЛПДНЩ	вище 0,7	39	32 (82,1%)	1,8 (0,5-6,4)	0,341
	до 0,7	21	15 (71,4%)		
ІА	≥3	44	40 (90,9%)	12,9 (3,1-53,5)	0,0001*
	< 3	16	7 (43,8%)		

СРБ	так	37	34 (91,9%)	8,7 (2,1-36,8)	0,001*
	ні	23	13 (56,5%)		
СК	так	38	35 (92,1%)	9,7 (2,3-41,3)	0,001*
	ні	22	12 (54,5%)		
ФГ	так	49	43 (87,8%)	12,5 (2,8-56,0)	0,0001*
	ні	11	4 (36,4%)		
PASI	≥ 2	49	43 (87,8%)	3,4 (0,95-12,5)	0,0001*
	< 2	11	4 (36,4%)		
DAS28	$> 3,2$	49	43 (87,8%)	2,05 (0,5-7,5)	0,0001*
	≤ 3.2	11	4 (36,4%)		

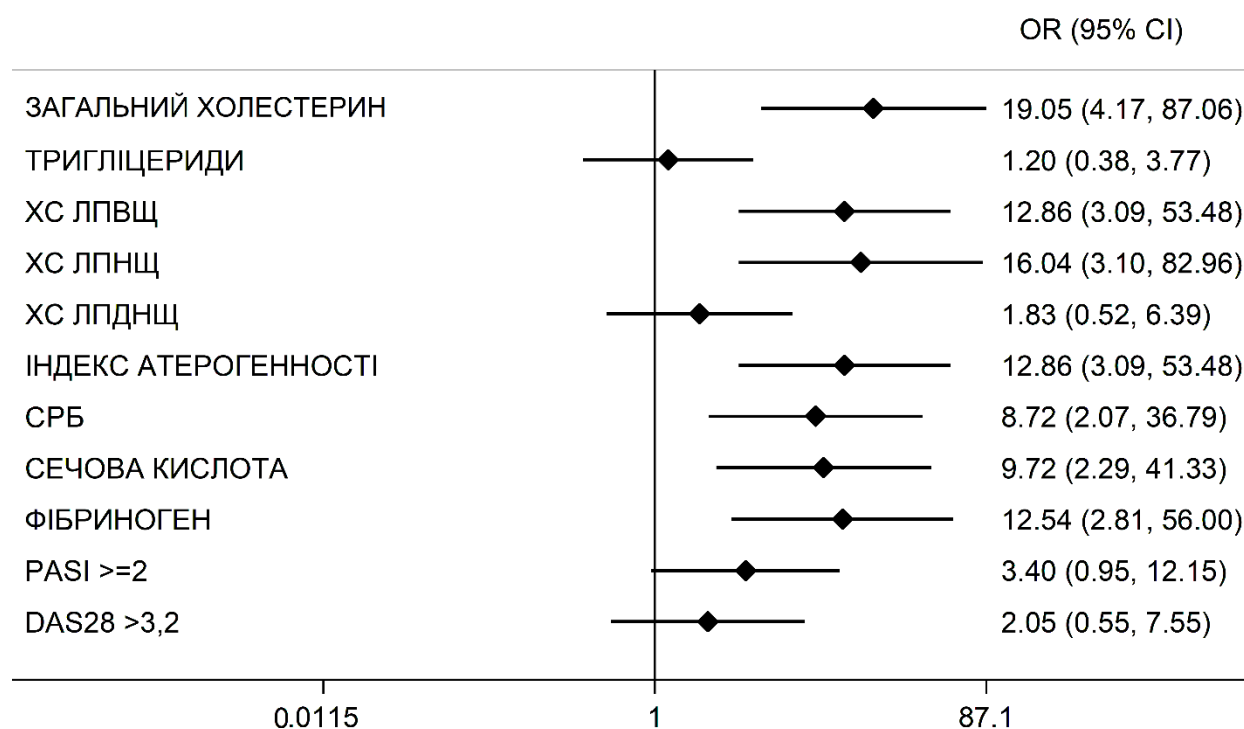


Рис.2. Прогностична оцінка ризику розвитку порушень ТКІМ при наявності порушень за окремими показниками ліпідного обміну.

Оцінка впливу наведених факторів на вірогідність розвитку ТКІМ виявляє статистично значиму гетерогенність – $I^2=53,7\%$; $p=0,017$. Як видно на рисунку 2, статистично значимими факторами, що мають найбільший вплив на ризик розвитку збільшення ТКІМ СА, є ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ІА, СРБ, СК, ФГ, $PASI \geq 2$, та $DAS28 > 3,2$ ($p=0,0001$).

У ході нашого дослідження нами було оцінено вплив сечової кислоти прямо на ТКІМ СА та опосередковано на ТКІМ СА через вплив на додаткові ФР ССЗ у хворих на ПсА. Як видно з таблиці 3.6.5 та рисунку 3, у ході дослідження, виявлено статистично значиму гетерогенність впливу рівню СК вище референтних значень у популяції на порушення наведених досліджуваних показників – $I^2=60,5\%$; $p=0,007$. Найбільш значимими факторами є: виявлення клінічно значимих порушень за рівнем ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ФГ, СРБ та індекс тяжкості шкірного ураження PASI. Варіабельність показників відносного ризику (OR) від 0,93 до 16,85.

Таблиця 3.6.5

Частота виявлення патологічних змін показників залежно від наявності високого рівня (вище норми) сечової кислоти

Показники	Частота патологічних змін показників в групах, n (%)		OR (95%CI)	p
	Сечова кислота ≥ 300 мкмоль/мл N=38	Сечова кислота < 300 мкмоль/мл N=22		

ЗХС	33 (86,8%)	10 (45,5%)	7,92 (2,25-27,94)	0,001*
ТГ	20 (52,6%)	12 (54,5%)	0,93 (0,32-2,66)	0,886
ХС ЛПВЩ	35 (92,1%)	9 (40,9%)	16,85 (3,94-72,09)	0,001*
ХС ЛПНЩ	31 (81,6%)	6 (27,3%)	11,81 (3,4-41,06)	0,001*
ХС ЛПДНЩ	28 (73,7%)	11 (50%)	2,8 (0,93-8,45)	0,064
ІА	33 (86,8%)	11 (50%)	6,6 (1,88-23,23)	0,002*
ФГ	29 (76,3%)	14 (63,6%)	1,84 (0,59-5,79)	0,002*
СРБ	23 (60,5%)	5 (22,7%)	5,21 (1,59-17,15)	0,005*
PASI \geq 2	31 (81,6%)	10 (45,5%)	5,31 (1,64-17,18)	0,004*
DAS28 $>$ 3,2	27 (71,1%)	15 (68,2%)	1,15 (0,37-3,58)	0,815

Де * - різниця між підгрупами статистично значима ($p < 0,05$, оцінка за критерієм χ^2 -квадрат).

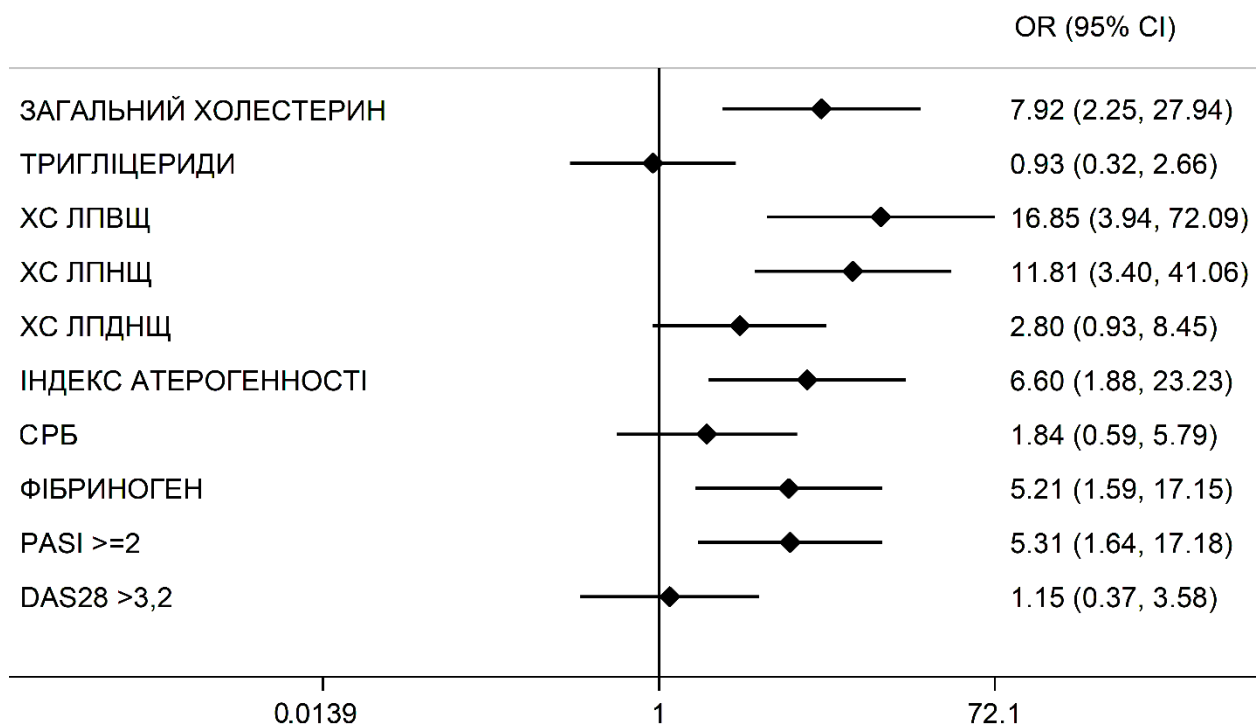


Рис. 3. Частота виявлення патологічних змін показників залежно від наявності високого рівня (вище норми) сечової кислоти

Гетерогенність впливу фактора СРБ на ризик виявлення порушень досліджуваних показників є дещо нижчою і статистично не значимою, ніж для оцінки впливу сечової кислоти і складає – $I^2=45,3\%$; $p=0,058$. При цьому такі показники як ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА мають суттєво вищу чутливість до зміни рівня СРБ. Відносний ризик виявлення патологічних рівнів вказаних показників при підвищенні СРБ суттєво вищий у порівнянні з іншими клінічними параметрами - $OR=14,6-17,6$.

Як видно з таблиці 3.6.6 та рисунку 4. СРБ може впливати на збільшення ТКІМ опосередковано, шляхом впливу на ФР ССЗ (ліпідний обмін, СК, PASI) у хворих на ПсА ($p=0,001$). Так, при підвищенні СРБ ≥ 5 мг/л вірогідність виникнення підвищення ЗСХ зростає у 17,63 (91,9%), ніж при СРБ в межах норми. Аналогічна тенденція виявлена щодо підвищення рівню СРБ і ХС ЛПНЩ, СК, PASI, DAS28, ризик підвищення даних показників збільшується у 14,64 (83,8%), 5,64 (78,4%), 6,72 (83,8%) разів відповідно.

Частота виявлення патологічних змін показників залежно від наявності високого рівня (вище норми) СРБ

Показники	Частота патологічних змін показників в групах, n (%)		OR (95%CI)	p
	СРБ ≥ 5 мг/л N=37	СРБ < 5 мг/л N=23		
ЗХС	34 (91,9%)	9 (39,1%)	17,63 (4,15-74,96)	0,001*
ТГ	22 (59,5%)	10 (43,5%)	1,91 (0,67-5,47)	0,228
ХС ЛПВЩ	32 (86,5%)	12 (52,2%)	5,87 (1,68-20,44)	0,003*
ХС ЛПНЩ	31 (83,8%)	6 (26,1%)	14,64 (4,08-52,49)	0,001*
ХС ЛПДНЩ	29 (78,4%)	11 (47,8%)	3,52 (1,16-10,65)	0,028*
ІА	34 (91,9%)	10 (43,5%)	14,73 (3,49-62,17)	0,001*
ФГ	20 (54,1%)	8 (34,8%)	2,21 (0,75-6,46)	0,146
СК	29 (78,4%)	9 (39,1%)	5,64 (1,79-17,74)	0,002*
PASI ≥2	31 (83,8%)	10 (43,5%)	6,72 (2,02-22,34)	0,001*
DAS28 ≥3,2	29 (78,4%)	15 (65,2%)	1,93 (0,61-6,18)	0,676

Де * - різниця між підгрупами статистично значима ($p < 0,05$, оцінка за критерієм хі-квадрат).

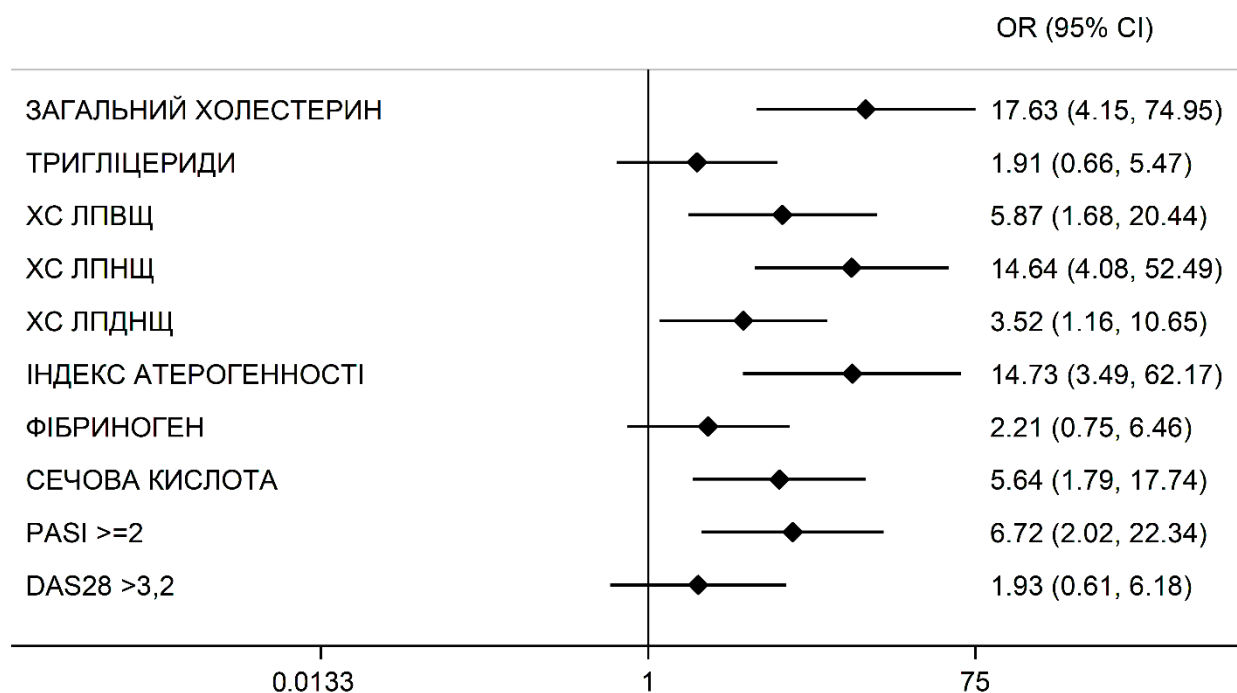


Рис. 4. Частота виявлення патологічних змін показників залежно від наявності високого рівня (вище норми) СРБ

Отже, за результатами дослідження максимальні середні значення досліджуваних ФР ССЗ були виявлені серед хворих на ПсА, що вказує на значний негативний довготривалий вплив досліджуваних нами ФР. Найбільший вплив на розвиток та прогресування атеросклеротичного ураження у хворих на ПсА був спричинений: СРБ, СК, ЗХС, ХС ЛПНЩ.

3.7. Взаємозв'язок між імунозапальними ФР ССЗ із активністю запального процесу і атеросклерозом у хворих на ПсА

Для визначення ролі імунозапальних ФР ССЗ, як чинників прогресування атеросклеротичного процесу, були проведено статистичний аналіз між маркерами атеросклерозу та імунозапальними ФР у хворих на ПсА (таблиця 3.7.1.)

Середнє значення для показників ІЛ-10 складає $4,8 \pm 2,1$ та ІЛ-17 – $127,5 \pm 34,1$. Проте, наявна статистично значима різниця за рівнями інтерлейкінів в групах з наявністю та відсутністю порушень ТКІМ СА. При відсутності порушень ТКІМ СА показник ІЛ-10 складає $4,0 \pm 1,6$ та ІЛ-17 – $60,6 \pm 23,2$, а при наявності ТКІМ СА показники суттєво вищі - ІЛ-10 – $6,1 \pm 2,2$ та ІЛ-17 – $168,2 \pm 35,5$ ($p < 0,01$). Зважаючи на виявлену різницю між показниками було визначено порогові рівні інтерлейкінів, які можуть мати прогностичне значення для збільшення товщини ТКІМ, та порушення інших показників.

Для цього ми застосували методику ROC-аналізу з розрахунком чутливості і специфічності для окремих рівнів кожного з показників. визначені ROC-криві відображають співвідношення дійсно позитивного прогнозу (чутливість) до хибнопозитивного прогнозу (100 - специфічність) для окремих діапазонів значень інтерлейкінів. Оптимальним пороговим значенням ІЛ-10 та ІЛ-17 для оцінки вірогідності патологічного збільшення товщини ТКІМ є рівні показників з оптимальним балансом чутливості та специфічності. Результати аналізу з визначенням адекватності моделей ROC-аналізу (за коефіцієнтом AUC) представлені в таблиці 3.7.1.

Таблиця 3.7.1

Порогові значення інтерлейкінів для оцінки вірогідності патологічного збільшення товщини ТКІМ

Показники	Порогові значення	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Діагностична ефективність (точність) (%)	Оцінка адекватності моделі (AUC, p)
ІЛ10	>4 пг/мл	55,2 (41,3 – 68,6)	84,6 (57,8 – 95,7)	61,7 (49,0 – 72,9)	AUC=0,74; p=0,012
ІЛ17	> 100 пг/мл	70,2 (56.02 - 81.35)	76,9 (49.74 - 91.82)	71.67 (59.23 - 81.49)	AUC=0,79; p=0,003

Визначені моделі та порогові рівні показників є статистично значимі та використані в подальшому аналізі для оцінки їх впливу на зміну досліджуваних показників. Результати наведено в таблицях 3.7.2 та 3.7.3.

Таблиця 3.7.2

Частота виявлення патологічних змін показників залежно від різних рівнів ІЛ-10

Показники	Частота патологічних змін показників в групах, n (%)		OR (95%CI)	p
	ІЛ-10 >4 N=28	ІЛ-10 < 4 N=32		
ЗСХ	22 (78,6%)	21 (65,6%)	1,92 (0,6-6,13)	0,267
ТГ	18 (64,3%)	14 (43,8%)	2,31 (0,82-6,56)	0,112
ХС ЛПВЩ	21 (75%)	23 (71,9%)	1,17 (0,37-3,71)	0,785
ХС ЛПНЩ	22 (78,6%)	15 (46,9%)	4,16 (1,33-12,98)	0,012*
ХС ЛПДНЩ	19 (67,9%)	20 (62,5%)	1,27 (0,44-3,69)	0,664
ІА	25 (89,3%)	19 (59,4%)	5,7 (1,42-22,89)	0,009*
СРБ	22 (78,6%)	15 (46,9%)	4,16 (1,33-12,98)	0,012*
СК	20 (71,4%)	18 (56,3%)	1,94 (0,66-5,71)	0,223
ФГ	13 (46,4%)	15 (46,9%)	0,98 (0,36-2,72)	0,972
PASI	18 (64,3%)	10 (31,3%)	3,96 (1,35-11,61)	0,01*
DAS28	24 (85,7%)	20 (62,5%)	3,6 (1-12,92)	0,042*
ТКІМ	26 (92,9%)	21 (65,6%)	6,81 (1,36-34,16)	0,011*

Де * - різниця між підгрупами статистично значима ($p < 0,05$, оцінка за критерієм хі-квадрат).

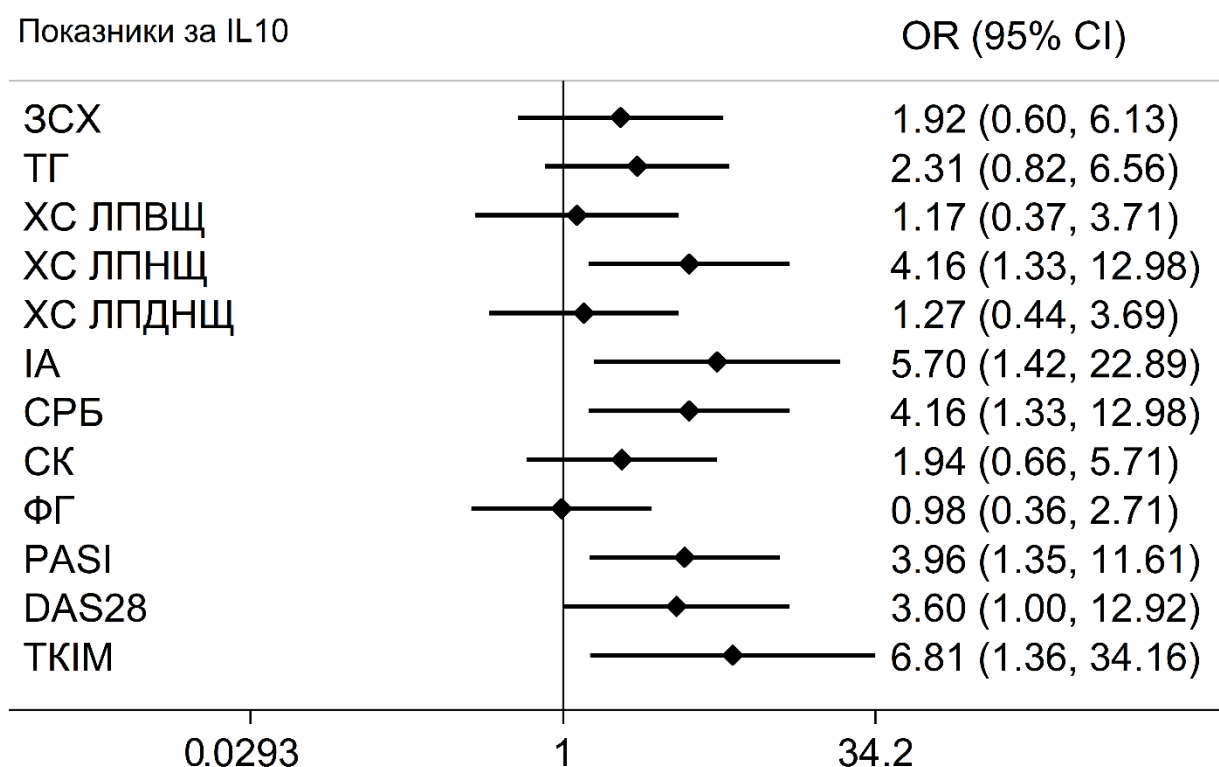


Рис. 5. Прогностична оцінка виявлення патологічних змін показників залежно від підвищення рівня ІЛ-10 вище 4 пг/мл.

Проведено аналіз чутливості та, відповідно, залежності клінічно значимих змін окремих показників залежно від наявності підвищення рівня ІЛ-10 вище 4 пг/мл. Встановлено, що ряд показників не мають статистично значимих оцінок вірогідності погіршення (чи не виявляють негативної динаміки) при наявності рівня ІЛ-10 вище 4. Це ЗСХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, СК, ФГ (таблиця 3.7.2. та рисунок 5.).

При цьому є ряд показників, які є чутливими (що проявляється підвищенням частоти патологічних рівнів показника) до зміни рівня ІЛ-10 ($p < 0,05$). Це ХС ЛПНЩ $OR=4,16$ (1,33-12,98), ІА - $OR=5,7$ (1,42-22,89), СРБ - $OR=4,16$ (1,33-12,98), PASI - $OR=3,96$ (1,35-11,61), DAS28 - $OR=3,6$ (1-12,92), TKIM - $6,81$ (1,36-34,16) (таблиця 3.7.2. та рисунок 5.).

В цілому варіабельність оцінок не є гетерогенною, що дозволяє вказані показники розглядати у вигляді єдиної моделі взаємодії факторів – $I^2=37,2\%$, $p=0,094$.

Таблиця 3.7.3

Частота виявлення патологічних змін показників залежно від різних рівнів ІЛ-17

Показники	Частота патологічних змін показників в групах, n (%)		OR (95%CI)	p
	ІЛ-17 >100 N=36	ІЛ-17 <100 N=24		
ЗСХ	26 (72.2%)	17 (70.8%)	1.07 (0.34-3.36)	0.907
ТГ	20 (55.6%)	12 (50%)	1.25 (0.44-3.52)	0.673
ХС ЛПВЩ	27 (75%)	17 (70.8%)	1.24 (0.39-3.94)	0.721
ХС ЛПНЩ	26 (72.2%)	11 (45.8%)	3.07 (1.04-9.09)	0.039*
ХС ЛПДНЩ	24 (66.7%)	15 (62.5%)	1.2 (0.41-3.53)	0.74
ІА	30 (83.3%)	14 (58.3%)	3.57 (1.08-11.79)	0.032*
СРБ	28 (77.8%)	9 (37.5%)	5.83 (1.87-18.25)	0.002*
СК	27 (75%)	11 (45.8%)	3.55 (1.18-10.67)	0.022*
ФГ	18 (50%)	10 (41.7%)	1.4 (0.49-3.97)	0.526
PASI	21 (58.3%)	7 (29.2%)	3.4 (1.13-10.23)	0.027*
DAS28	31 (86.1%)	13 (54.2%)	5.25 (1.52-18.12)	0.006*
ТКІМ	33 (91.7%)	14 (58.3%)	7.86 (1.87-32.95)	0.002*

Де * - різниця між підгрупами статистично значима ($p<0,05$, оцінка за критерієм хі-квадрат).

Чутливими до зміни рівня ІЛ-17 (вище 100), що проявляється підвищенням частоти патологічних рівнів показників ($p<0,05$) є: ХС ЛПНЩ OR=3.07 (1.04-9.09), ІА - OR=3.57 (1.08-11.79), СРБ - OR=5.83 (1.87-18.25), СК - OR=3.55 (1.18-

10.67), PASI - OR=3.4 (1.13-10.23), DAS28 - OR=5.25 (1.52-18.12), ТКІМ - 7.86 (1.87-32.95).

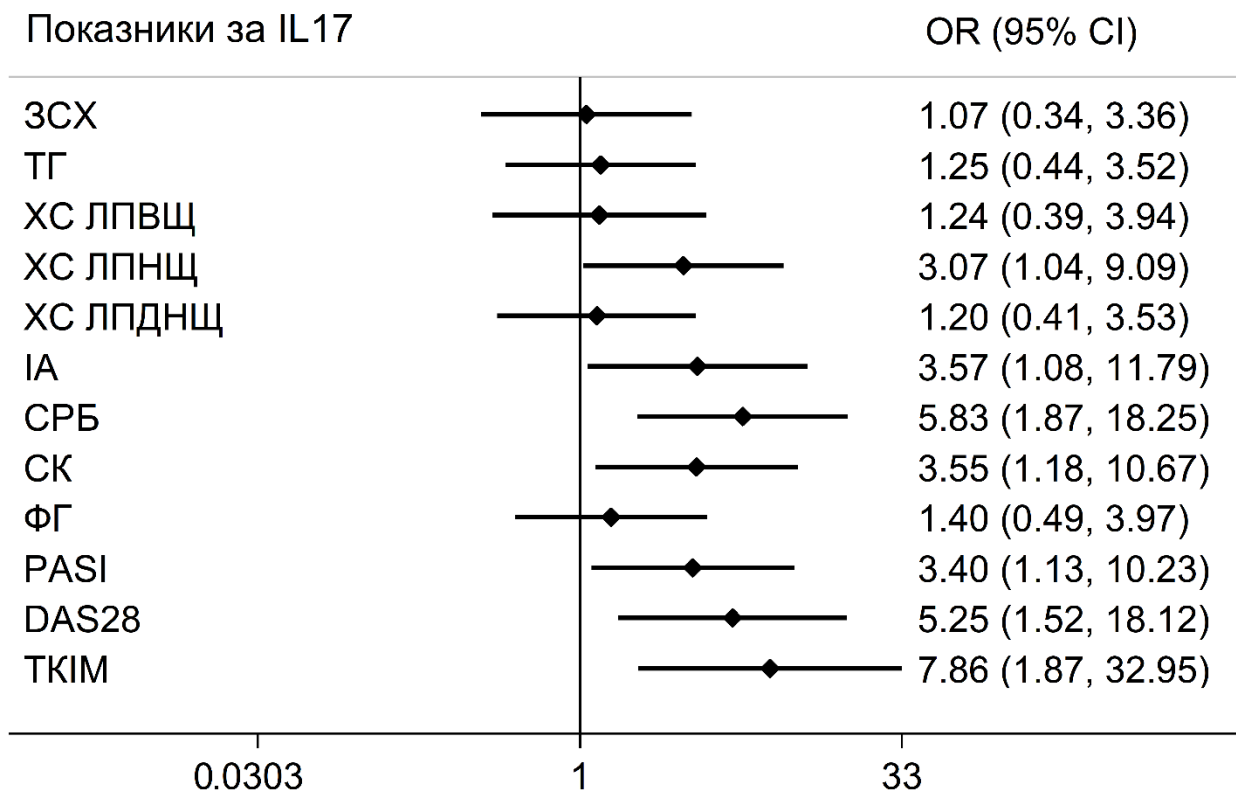


Рис. 6. Прогностична оцінка виявлення патологічних змін показників залежно від підвищення рівня ІЛ-17 вище 100.

Варіабельність оцінок залежності окремих показників від рівня ІЛ-17 є низькою (не гетерогенною), що дозволяє вказані показники розглядати у вигляді єдиної моделі – $I^2=12,2\%$, $p=0,653$.

Оскільки доведено, що хронічний запальний процес виступає незалежним ФР швидкого прогресування атеросклерозу, а у нашому дослідженні встановлено наявність сильного впливу імунозапальних ФР ССЗ (ІЛ-10 та ІЛ-17) на ТКІМ СА, можна зробити висновок, що у даної групи хворих потужний вплив на розвиток атеросклеротичного процесу здійснюють підвищені рівні ІЛ-10 та ІЛ-17.

3.8. Оцінка впливу факторів ризику на товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій у хворих ПС без ураження суглобів

Показники ТКІМ осіб контрольної групи порівняння від 0,62 мм до 1,03 мм, а середній показник становив 0,76 (0,66-0,87) мм.

З метою оцінки впливу ФР ССЗ на ТКІМ у групі хворих на ПсА, стан судинної стінки було оцінено серед пацієнтів контрольної групи.

Серед осіб контрольної групи спостерігалася тенденція до більшої ТКІМ серед осіб із ожирінням – 0,81 (0,70-0,88) мм, порівняно з особами без ожиріння – 0,72 (0,67-0,87) мм, але достовірної різниці рівні не досягли.

Спостерігалася тенденція до виявлення більшого середнього значення ТКІМ при наявності ознак тривожно-депресивних розладів (>11 балів за шкалою HADS) у порівнянні з особами без них, але показники не досягли достовірних рівнів – 0,82 (0,68-0,99) мм та 0,76 (0,67-0,86) мм, відповідно.

Також в нашому дослідженні спостерігалася тенденція до збільшення ТКІМ СА у хворих на ПсА при підвищенні середнього рівня ЗХС > 5,2 ммоль/л (0,77 (0,68-0,88) мм) по відношенню до середнього показника ТКІМ при більш низьких значеннях ЗХС (0,69 (0,66-0,86) мм), достовірної різниці між показниками досягнуто не було.

У групі контролю серед осіб, у яких рівень СРБ був вище 5 мг/л, середнє значення ТКІМ СА було достовірно вищим за показник осіб групи контрол, у яких даний показник знаходився в межах норм – 0,87 (0,72-0,94) мм та 0,75 (0,64-0,81) мм, відповідно ($p < 0,01$).

Подібна картина спостерігалася в осіб, у котрих рівень СК був вище референтних значень загальної популяції (ТКІМ – 0,95 (0,85-1,03) мм), де ТКІМ з достовірною різницею була більшою за показник тих, у кого рівень СК знаходився в межах норми (ТКІМ – 0,71 (0,60-0,81) мм) ($p = 0,003$).

Таким чином, вагомим незалежним ФР прогресування атеросклерозу вистуває хронічний запальний процес, а отримані нами результати демонструють, що на ТКІМ СА посилений вплив мають різні ФР ССЗ.

Висновки:

Отже, у хворих на ПсА найчастіше зустрічається комбінація 3-5 факторів серцево-судинного ризику, а найбільш розповсюдженими є такі: тютюнопаління, гіподинамія, стрес, спадковість. Поширеність поведінкових ФР ССЗ та їх комбінацій не відрізняється в групах хворих на ПсА, ПС і групі контролю.

Дисліпідемія зустрічається частіше серед хворих на ПсА, ніж у хворих на ПС ($p < 0,05$) та у групі контролю, що проявляється підвищенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ у хворих на ПсА порівняно із іншими обстеженими.

Для хворих на ПсА характерна більша вираженість атеросклеротичного ураження судин порівняно із хворими на псоріаз і здоровими однолітками, що підтверджується значенням ТКІМ $\geq 0,9$ виявлено у 45%, тоді як АБ виявлено у 20%.

У пацієнтів з ПсА відзначається достовірне підвищення кількості ІЛ-17 в сироватці крові в порівнянні зі здоровими особами відповідних за віком та хворих на ПС, що свідчить про інформативність використання визначення рівня ІЛ-17 в якості діагностичного критерію ПсА.

У пацієнтів з ПсА відзначається достовірне підвищення кількості ІЛ-10 в сироватці крові в порівнянні зі здоровими особами, що свідчить про зростання синтезу цього протизапального цитокіну у відповідь на хронічний імунозапальний процес, характерний для ПсА.

Крім традиційних факторів ризику у пацієнтів з ПсА на розвиток атеросклеротичного ураження вагомий вплив чинять імуно-запальні фактори (СРБ, ІЛ-10, ІЛ-17) та додаткові фактори ризику (СК).

Описане вказує на потребу більш ретельного виявлення та корекції зазначених ФР саме на етапі ПМД, що дозволить вчасно знизити ризик виникнення ССЗ у хворих на ПсА.

Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит». Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2018; 1: 69-72. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
2. Бойко АВ. Особливості атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит у порівнянні з хворими на псоріаз. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018; 32:114-126 *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
3. Khimion L, Boiko A. Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Журнал «Клиническая медицина Казахстана» JСМК. 2019;1(51):32-37. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
4. 4. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. East European Scientific Journal EESA. 2019; 8(48) 3:18-23. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
5. Khimion L, Boiko A. IL-17 and the features of the course of psoriatic disease and the formation of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. «Science of Europe». 2019; 45(45) 2:15-20. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження*

- хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
6. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина».2019; 5-6 (85):113-117. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 7. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Традиційні фактори ризику та ІЛ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Науково-практичний журнал «Здобутки клінічно та експериментальної медицини» №4(40) – 2019 – С. 136-144. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 8. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors and IL-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis. «Wiadomości Lekarskie»2020; 73(5):914-919. DOI: 10.36740/WLek202005114. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
 9. Бойко АВ,редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит». Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань». 2018 квіт. 19; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження*

хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).

10. Бойко АВ,редактор. Взаємозв'язок дисліпідемії із запальним процесом у хворих на псоріатичний артрит". Матеріали Конгресу з міжнародною участю "Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи".2018 черв. 7-8; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 11.Бойко АВ,редактор. Оцінка поведінкових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Науки» «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». 2019 трав. 16-17; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
- 12.Khimion L, Boiko A, editor. Interconnection of subklininary markers of atherosclerosis with inflammatory process in psoriatic patients. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» присвячена 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини. 2019 черв. 06-07; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*
13. Бойко АВ,редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит.

Метеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE» (16-17 травня 2019 року), 2019 трав. 16-17; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написла та підготувала матеріал до друку).*

14.Бойко АВ,редактор. Традиційні фактори ризику та профіль інтерлейкіну ІІ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Метуріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020 лют 19; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2020. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написла та підготувала матеріал до друку).*

15. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Редактор Хіміон ЛВ. Features of the interconnection of traditional risk factors and ІІ-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis.*(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написла та підготувала матеріал до друку).*

РОЗДІЛ ІV.

ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ АСИМПТОМНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

Все більше уваги світової наукової спільноти приділяється і практичній охорони здоров'я не тільки проблемі клінічно маніфестного атеросклерозу, а і найбільш ранній стадії атеросклеротичного процесу – субклінічній. Відомо, що атеросклероз – це хронічне повільно прогресуюче захворювання, яке характеризується 10-20 річним безсимптомним періодом перебігу.

В основі патогенезу ССЗ лежить атеросклеротичний процес, який має найбільше медико-соціальне значення та найбільш часто виступає безпосередньою причиною серйозних серцево-судинних ускладнень.

Важливе значення має прогнозування ризику розвитку саме безсимптомного атеросклеротичного ураження у груп хворих з запальними захворюваннями суглобі, а саме ПсА. Виникнення летальних серцево-судинних ускладнень у загальній популяції прийнято прогнозувати шляхом проведення розрахунків за шкалою SCORE. Дана шкала оцінює 10-річний ризик виникнення першої фатальної серцево-судинної події при відсутності симптомів у пацієнтів без ССЗ, шляхом оцінки наступних ФР таких, як вік, тютюнопаління, показники систолічного артеріального тиску та рівень ЗХС.

Оцінці субклінічного атеросклеротичного процесу у хворих з хронічними запальними артропатіями на сьогоднішній день не приділяється достатньої уваги. Пацієнти на даному етапі атеросклеротичного ураження за відсутності інших значимих ФР ССЗ відносяться до групи пацієнтів низького або помірного ризику. Накоплені доказові дані, які яскраво демонструють, що субклінічний атеросклероз є самостійним, незалежним пре диктором підвищеного ризику розвитку ССЗ.

У ряді робіт виявлено достовірний взаємозв'язок між ТКІМ СА та наявністю АБ в СА з рівнем сумарного серцево-судинного ризику за шкалою SCORE [150].

Накоплені наукові данні стверджують, що з високою точністю визначити серцево-судинний ризик на до клінічній стадії атеросклеротичного процесу можливо за допомогою ультразвукового обстеження периферичних судин та екстраполювавши отримані дані на периферичні судини коронарного русла, оскільки саме ультразвукові дослідження є широкодоступними, безпечними та бюджетними методами оцінки стану судинної стінки.

Варто зазначити, що на сьогоднішній день вітчизняних рекомендаціях відсутні чітко прописані алгоритми щодо оцінки, раннього виявлення і профілактики доклінічного атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи у хворих на ПсА, тому метою даного етапу дослідження стало розробити алгоритм прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА.

В якості дослідної вибірки використовували дані 60 пацієнтів з ПсА, віком від 18 до 44 років, середній вік яких склав $39,62 \pm 5,8$ роки (28 (46,66%) жінок та 32 (53,33%) чоловіків).

При статистичній незалежності ознак, що використані для опису ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА, одним із простих методів обчислення інформаційної цінності ознак може бути застосований алгоритм, заснований на критерії Ст'юдента в модифікації Амосова М. М. зі співавт. (1975) [2,147-149,202,203]. Він полягає в порівнянні частоти деякого результату у ключовій групі при наявності досліджуваної ознаки (P_1) із середньою частотою цього ж результату у всіх учасників групи, обстежених на даний показник (P_0). Відповідне математичне значення має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{\frac{m_1^2 + m_0^2}{m_1 + m_0}}},$$

де t – "цінність" ознаки (у балах); m_1 й m_0 – середні помилки величин P_1 і P_0 .

Для 17 ознак, які включали як традиційні так і додаткові фактори ризику ССЗ та індекси ураження шкіри ПС та індексу активності захворювання, а саме ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ІА, СРБ середнє значення за два роки, сечова кислота, тютюнопаління, гіподинамія, стрес, надлишкова маса тіла,

фібриноген, SCORE, стать, PASI, DAS 28, обчислювалося значення інформативності [2,202,203]. У такий спосіб нами були виділені дев'ять найбільш інформативних ознак з погляду диференціальної діагностики (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Значимість показників

Коефіцієнт ознак	Показник	Інформативність (значимість)
x ₁	ЗХС (≥ 5 ммоль/л)	2,85
x ₂	ХС ЛПНЩ (≥ 3 ммоль/л)	2,45
x ₃	SCORE (≥ 2 балів)	2,06
x ₄	ХС ЛПВЩ ($\leq 1,4$ ммоль/л для жінок та $\leq 1,68$ ммоль/л для чоловіків)	2,05
x ₅	PASI (≥ 10 балів)	1,93
x ₆	СРБ $\geq 5,0$ мг/л (середнє значення за останні 2 роки)	1,86
x ₇	Сечова к-та сироватки крові ≥ 300 мкмоль/л	1,86
x ₈	DAS 28 ($\geq 3,2$ бали)	1,65
x ₉	Куріння (будь-коли за останні 10 років)	1,47

Прогнозування.

Система бального прогнозування здійснювалася на 60 спостереженнях у пацієнтів із наявністю атеросклеротичного ураження СА та без. Вагові характеристики ознак, що характеризують стан судинної стінки СА у хворих на ПсА, оцінювали на підставі суми набраних балів. У підсумку, для прогнозування ускладнень використали 9 прогностичних важливих ознак (таблиця 4.1).

Для кожного пацієнта підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів і ризиком розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА. Так, при сумі балів $\leq 5,26$ імовірність ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у

хворих на ПсА становила близько 0%; від 5,27 до 8,03 балів – 30%; від 8,04 до 11,42 балів – 50%; від 11,43 до 13,20 балів – 70%; від 13,21 до 16,71 балів – 90%; більше 16,72 балів – більше 90% (табл. 4.1., рис. 7.) [2,202,203].

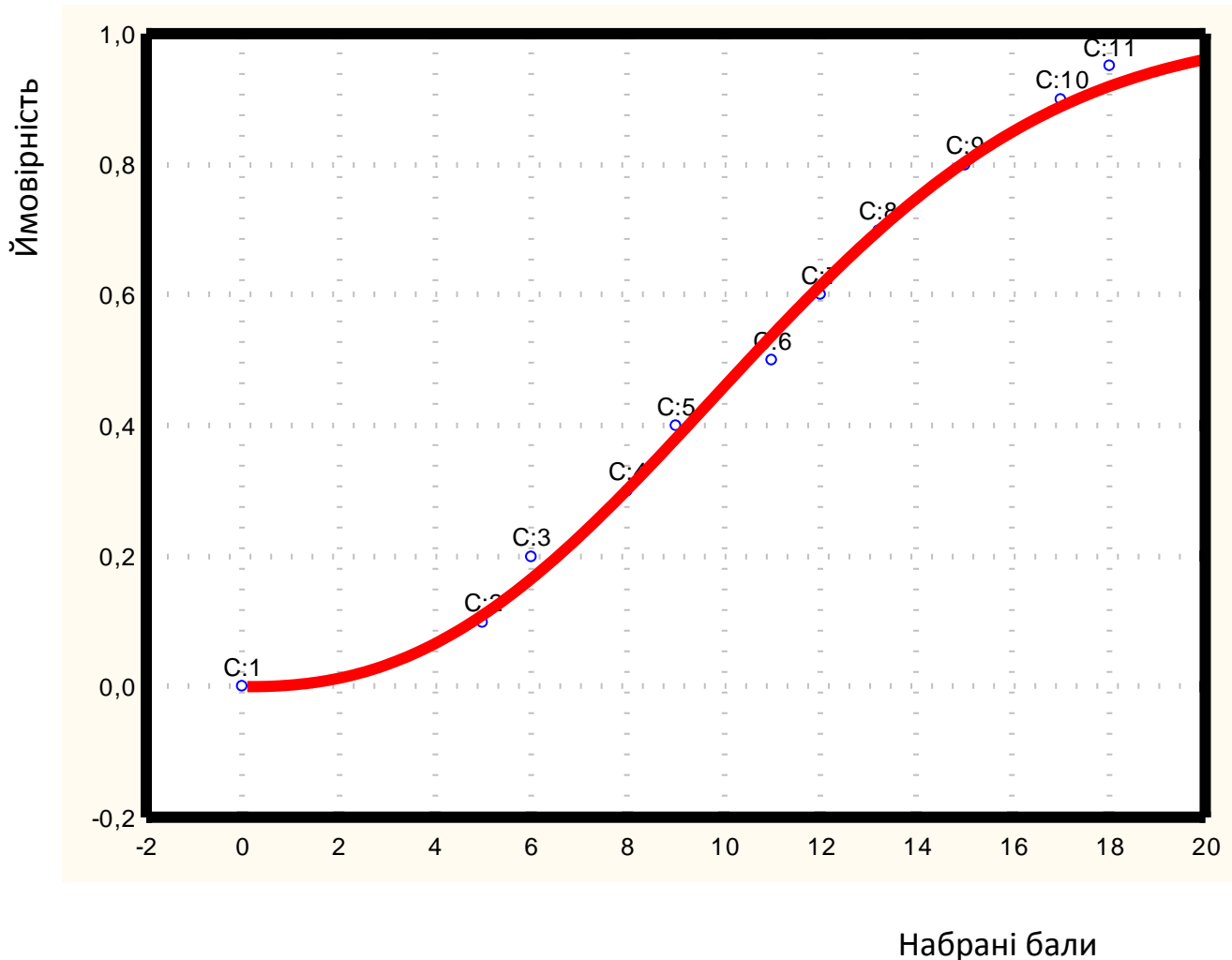


Рис. 7. Загальний вигляд залежності ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА:

$$y = 1 - e^{-0,00246x^{2,39761}}$$

де y — імовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА, а x — сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i,$$

де n — кількість ознак, k_i — інформативність ознаки, x_i — коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 — якщо ознака є, і значення 0 — якщо ознака відсутня.

Таким чином, для таблиці 4.1, формула для визначення x може бути представлена таким чином:

$$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$$

Рівень значимості моделі високий: $R=0,978$.

Таблиця 4.2

Карта ризику статистично значимих факторів ризику розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА (n=60)

Інтервали з сумою балів, що набрані у результаті обстеження (бали)	Імовірність наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА (n=60) (%)
< 5,26	0
5,27 - 8,03	30
8,04 - 11,42	50
11,43 - 13,20	70
13,21 - 16,71	90
> 16,72	>90

Подальші результати клінічних випробувань продемонстрували (таблиця 4.3) на екзаменаційній вибірці (n=60), що висока точність правильних прогнозів

відносно ймовірності ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА (таблиця 4.4) свідчить про можливість застосування в лікувально-діагностичному процесі на етапі ПМД розробленої моделі прогнозування ризику розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА [2,202,203].

Таблиця 4.3

Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА	Істинне значення за даними УЗД СА		ВСЬОГ
	ТКІМ СА $\geq 0,9$ мм	ТКІМ СА $< 0,9$ мм	
Результати прогнозування			
Прогнозування ТКІМ $\geq 0,9$ мм	37	6	43
Прогнозування ТКІМ $< 0,9$ мм	7	10	17
ВСЬОГО	44	16	

Таблиця 4.4

Результати розрахунків

Прогностичні характеристики отриманої моделі прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА	Результати
Чутливість методу	0,84
Специфічність методу	0,63

Спосіб прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА призначений для пацієнтів з ПсА молодого віку без клінічних симптомів ССЗ. Таким особам рекомендується провести розрахунок ризику виникнення асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА за вищевказаною формулою [2,202,203].

Особливістю розробленого нами способу є використання для прогнозування ризику наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у пацієнтів хворих на ПсА більш специфічних показників атеросклеротичного ураження судинної стінки (ТКІМ СА) та запалення (рівень СРБ сироватки крові), з подальшим розрахунком вірогідності виникнення наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА. В свою чергу, це забезпечує підвищення точності оцінки наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА, відповідно, призначення подальшого дообстеження та профілактики виникнення серцево-судинних подій у хворих ПсА [2,202,203].

Суть способу прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА можна продемонструвати конкретним прикладом [2,202,203].

Клінічний приклад. Хвора М., 36 років, діагноз: Псоріатичний артрит, поліартрит, II рентгенологічна стадія, ФНС 2; звернулася до сімейного лікаря метою профілактичного обстеження. Приймає лікування згідно до протоколу. В анамнезі – ССЗ, цукровий діабет; хронічні захворювання нирок не виявлені, артеріальний тиск – 130/80 мм рт. ст. Шкідливі звички заперечує. При дослідженні ліпідного спектра крові: загальний холестерин – 4,3 ммоль/л, тригліцериди – 1,8 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності – 1 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 3,2 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності – 0,5 ммоль/л, індекс атерогенності – 3,6 Середній рівень високочутливого СРБ (за два роки) 6,3. Сесова кислота – 380 ммоль/л. індекс PASI 11.2 був та індекс DAS 28 – 3,6 бали. Таким чином ССР за шкалою SCORE – 1% (помірний) Згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з профілактики серцево-судинних захворювань (2012) у разі ССР за шкалою SCORE на рівні 1% немає потреби у дообстеженні та заходах з профілактики ССЗ. При УЗД сонних артерій максимальна ТКІМ – 1,01 мм. За формулою оцінки вірогідності виникнення асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит $K=9,3$, тобто пацієнтка 50% ризик виникнення безсимптомного атеросклеротичного ураження СА. Хворій

запропоновано дообстеження визначення ТКІМ СА. При УЗД сонних артерій максимальна ТКІМ – 1,01 мм, що підтверджує нашу гіпотезу [2,202,203].

Висока точність правильних прогнозів свідчить про можливість застосування у лікувальному процесі розробленої прогностичної моделі для прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА і відкоригувати стратегію дообстеження та профілактики ССЗ у хворих ПсА [2,202,203].

На основі зазначеного способу прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА було розроблено алгоритм бального прогнозування серцево-судинного ризику та профілактики у пацієнтів з ПсА в ПМД [2,202,203].

Висновки:

1. Для уточнення серцево судинного ризику хворих на ПсА рекомендується проводити визначення традиційних ФР (тютюнопаління) да додаткових (показники ліпідного обміну, СРБ, СК) незалежно від віку та статі.
2. Для прогнозування ризику асимптомного атеросклеротичного ураження використовувати формулу
$$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$$
3. Вісім хворим на ПсА незалежно від віку і статі, тривалості захворювання рекомендуються немедикаментозні заходи профілактики ССЗ.
4. Пацієнтам із високим ризиком рекомендувати проводити УЗД СА для уточнення стану сонних артерій і раннього початку медикаментозних профілактичних заходів.

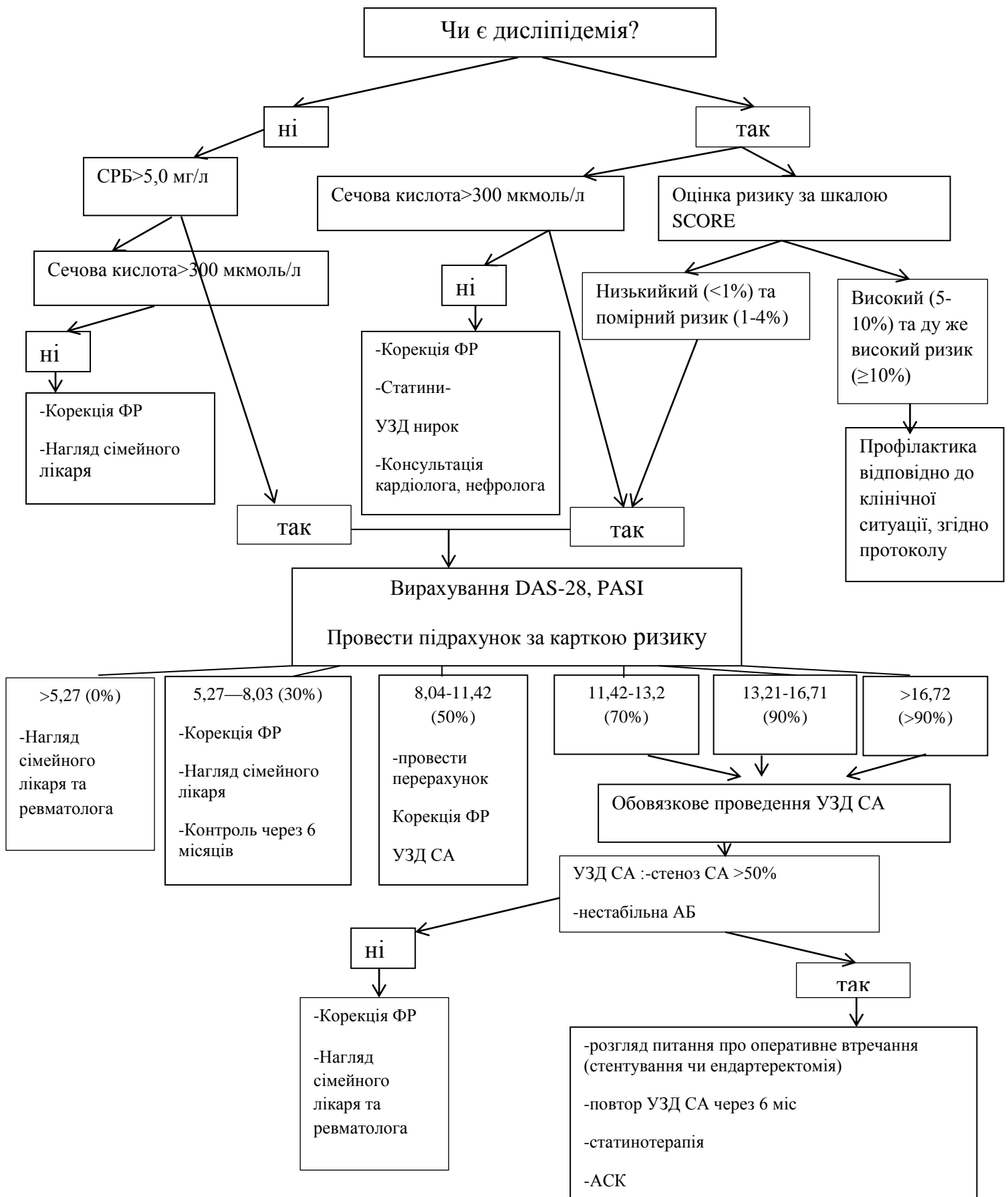
Матеріали розділу висвітлені в публікаціях:

1. Хімійон ЛВ, Бойко АВ. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб оцінки

ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00. Заявл А. 29.11.2019. Опубл. 10.02.2020. Бюл. № 3. *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*

2. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина».2019; 5-6 (85):113-117 *(Дисертант самостійно здійснила літературний пошук, обстежила включених у дослідження хворих, виконала статистичну обробку даних, самостійно написала та підготувала матеріал до друку).*

Рисунок 8. Алгоритм оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря



ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У хворих на псоріатичну хворобу встановлено наявність підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та серцево-судинної смерті. Однак, взаємозв'язок цих подій із впливом традиційних факторів ризику (ФР), імунно-запального процесу та розвитку атеросклерозу остаточно не з'ясований.

Вивченню впливу псоріатичної хвороби на розвиток серцево-судинних захворювань та їх ускладнень приділяється велика увага вітчизняними та зарубіжними вченими. Опубліковані в останні роки результати клінічних досліджень свідчать про наявність патогенетичного зв'язку між ними, що носить багатофакторний характер [Ahlehoff O. et al, 2011]. Зокрема, доведено наявність у псоріазу та захворювань серцево-судинної системи спільних факторів ризику. За даними Valci DD et al 2009 велика увага приділяється вивченню загальних механізмів розвитку псоріазу та захворювань серцево-судинної системи.

Підвищений рівень смертності у хворих на ПсА майже у 50% випадків стаються внаслідок серцево-судинних захворювань. Результати проведених досліджень встановили, у 43% хворих на ПсА був підвищений ризик розвитку ССЗ, порівнянню до популяції в цілому. Ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у хворих даної групи вищий на 68%, захворювань судин головного мозку на 22% і серцевої недостатності на 31% [12,13].

До найбільш розповсюдженими традиційних ФР ССЗ входять: немодифіковані (стать, вік, обтяжений сімейний анамнез) та модифіковані (ДЛП, АГ, надлишкова маса тіла та ожиріння, ЦД, тютюнопаління, психосоціальні фактори тощо) [195].

На конгресі європейського товариства кардіологів ESC 2019 (31 серпня - 4 вересня 2019 р.) Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейське товариство атеросклерозу (EAS) у нових клінічних рекомендаціях, обрали більш агресивний підходами до ведення дисліпідемій. Для більшості категорій ризику цільові значення ХС ЛПНП було знижено. Враховуючи виконані нещодавно дослідження (JUPITER, CANTOS, CIRT), в рекомендаціях доданої розділ, посвячений запаленню як терапевтичної цілі для зниження ризику атеросклероз

залежних ССЗ. Також згідно до цих рекомендацій, порогові рівні ХС ХПВЩ знижені до 1,0 ммоль/л для чоловіків і 1,1 ммоль/л для жінок.

Згідно з рекомендаціями по оцінці серцево-судинного ризику у хворих на незапальні артрити, Європейської ліги проти ревматизму (EULAR), рекомендовано проводити скринінг, ідентифікацію факторів ризику ССЗ та управління ризиками ССЗ, оскільки ризик ССЗ у всьому спектрі підвищений уданої групи хворих.

В зв'язку з цим існує необхідність більш детального вивчення ФР ССЗ у хворих на ПсА, їх взаємодії із імунно-запальним процесом та їх спільного впливу на стан судинної стінки і розвиток атеросклеротичного процесу.

Метою нашого дослідження було оптимізувати профілактику серцево-судинних захворювань у хворих на ПсА шляхом визначення ролі дисліпідемії, факторів імунно-запального процесу, та особливостей розвитку атеросклерозу у даного контингенту пацієнтів.

У даному дослідженні прийняли участь 80 пацієнтів, хворих на ПсА та ПС, та 20 практично здорових осіб. Усі хворі були розподілені на групи пацієнтів із ПсА (60 осіб) і на порівнювану за демографічними показниками групу хворих на ПС (20 осіб) з метою визначення впливу на розвиток атеросклерозу факторів пов'язаних із артритом в порівнянні з шкірною формою, і групу контролю (20 осіб). Ретроспективно проведено аналіз даних медичних карт хворих на ПсА з визначенням середнього рівня СРБ. Всім пацієнтам, які були включені до дослідження, було проведене комплексне загальноклінічне обстеження. Воно мало на меті виявити та оцінити традиційні та додаткові ФР ССЗ. Обстеження складалося з збору скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, фізикального обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) та лабораторно-інструментальні обстеження, та суглобовий огляд із визначенням ступеню активності суглобового процесу за (DAS-28) та вирахування індексу поширеності і тяжкості ураження шкіри при псоріазі (PASI).

За результатами нашого дослідження, у хворих на ПсА найчастіше спостерігалася комбінація чотирьох (68,33%) факторів серцево-судинного ризику.

Найбільш поширеними ФР були: тютюнопаління (68,33% включених у дослідження хворих) та тривожні та/або депресивні розлади (65,00%), стрес (69,04%), гіподинамія (45,23%), ожиріння (26,66%).

Найбільший негативний вплив на розвиток атеросклеротичного ураження мали такі ФР: ІМТ > 25 кг/м² (p<0,05), рівень тривожних та/або депресивних розладів > 11 балів за шкалою HADS (p<0,05), тютюнопаління (будь-коли за останні 10 років) (p<0,05), СРБ ≥ 5,0 мг/л (середнє значення за останні 2 роки) (p<0,05), СК > 300 мкмоль/л (p<0,05), ЗХС (≥ 5,0 ммоль/л) (p<0,05), ХС ЛПНЩ (≥ 3 ммоль/л) (p<0,05), ХС ЛПВЩ (≤ 1,4 ммоль/л для жінок та ≤ 1,68 ммоль/л для чоловіків) (p<0,05), PASI (≥ 10 балів) (середнє значення за останні 2 роки) (p<0,05), DAS 28 (≥ 3,2 бали) (середнє значення за останні 2 роки) (p<0,05).

Доведено, що особи, які знаходяться в стані сильного розумового, емоційного чи фізичного стресу, хворіють на ССЗ в 3-4 рази, а більш молоді (39-49 років) – в 6,5 разів частіше, у порівнянні з особами, які уникають стресових ситуацій [64]. Нами було встановлено, що наявність впливу стресових факторів та ознак тривожності за Госпітальною шкалою депресії та тривоги HADS (Zigmond and Snaith, 1983) [190] відмічали 65,5 % обстежених хворих на ПсА. У групі хворих на ПсА при наявності ознак тривожно-депресивних розладів (> 11 балів за шкалою) було виявлено збільшення середнього значення ТКІМ СА у порівнянні з хворими на ПсА без них (OR=5,0 (1,2-20,9)).

Отримані нами дані підтверджують вагомий вплив стресових факторів на прогресування та ступінь вираженості атеросклеротичного ураження у обстеженої групи хворих. Тому їх модифікація повинна бути врахована при проведенні профілактичних заходів вже на етапі ПМД.

Хоча і відомо про згубний вплив компонентів диму тютюну на ССС [192], в нашому дослідженні 63,3 % обстежених хворих на ПсА палили будь-коли за останні 10 років. За результатами нашого дослідження тютюнопаління є статистично значимим ФР розвитку порушень ТКІМ СА у хворих на ПсА (OR=4,0 (1,1-14,9)).

Іншим вагомим фактором кардіоваскулярного ризику є збільшення маси тіла. В нашому дослідженні було виявлено, надлишкову масу тіла – 15,00 %, а на ожиріння страждали 26,66 % включених у дослідження хворих на ПсА, що підтверджує факт віднесення зростання маси тіла до основних ФР розвитку атеросклеротичного ураження.

Вагомий внесок у розвиток атеросклероз залежних ССЗ має порушення ліпідного обміну та високі рівні ЗХС. За результати проведеного дослідження у 83,33% обстежених хворих на ПсА було виявлено підвищений рівень ЗХС, тоді як у групі хворих на ПС мали 65% обстежених хворий, а у групі контролю - 15% обстежених ($p < 0,05$).

У хворих на ПсА достовірно вищі рівні показників ліпідограми свідчать про недостатню увагу щодо корекції цього ФР і профілактики атеросклеротичного ураження СА, хоча багатьма дослідженнями і був доведений негативний вплив підвищеного рівня ЗХС на розвиток атеросклеротичного ураження (UKPDS, MRFIT тощо) [187,188,194]. У нашому дослідженні відмічені тенденції погіршення стану СА із збільшенням рівня ЗХС у хворих на ПсА.

Kasahara K, 2016; Kabbany MT, 2016 встановили, що атеросклероз є довготривалим імунозалежним хронічним запаленням в інтимі судин [189,194]. У зв'язку з цим активно вивчається значення визначення СРБ як прогностичного маркера, атеросклеротичного ураження судинної стінки, розвитку ССЗ та виникнення серцево-судинних катастроф. Встановлено залежність між збільшенням рівня СРБ у плазмі крові. Таким чином, чим більший його вміст, тим вища імовірність виникнення серцево-судинної катастрофи [189,194].

Згідно з отриманими ретроспективними анамнестичними даними, у групі хворих на ПсА середній показник СРБ за останні 2 роки був з достовірною різницею вищим за даний показник у групі пацієнтів з ПС та групою контролю відповідно ($p < 0,05$). Кореляційним аналізом було підтверджено вплив підвищення рівня СРБ на стан судинної стінки та прогресування атеросклеротичного процесу СРБ ($r=0,53$, $p < 0,05$) та прямий зв'язок середньої сили з відсотком стенозу просвіту СА.

На даний момент, результати нашого дослідження ще раз підтверджують той факт, що СРБ виступає не лише чутливим маркером запалення, а й приймає активну роль у розвитку та прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації АБ, а також у розвитку серцево-судинних катастроф (ГПМК, ІМ та ін.) [104].

У ході дослідження було виявлено, достовірну різницю між рівнем ІЛ-17 у сироватці крові у групі хворих на ПсА з різним ступенем активності запального процесу у порівнянні з групою хворих на ПС ($p < 0,05$). У пацієнтів з низьким ступенем активності шкірного ураження за PASI середній рівень складав $61,09 \pm 0,81$, що вказує на важливу роль рівня ІЛ-17 як ФР ССЗ. Нами було виявлено, що рівень протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у хворих на ПсА був дещо вищий, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз між показниками, що характеризують стан судинної стінки та запальний процес у хворих на ПсА виявив кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ІЛ-17 та DAS 28 ($r = 0,48$, $p < 0,05$), між ІЛ-17 та PASI, між ІЛ-17 і СРБ ($r = 0,38$, $p < 0,05$) та прямий зв'язок середньої сили між ЗХС та ІЛ-17 ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Встановлено значну позитивну кореляцію між концентрацією ІЛ-17 та вираженістю псоріатичного ураження шкіри, виміряною PASI ($r = 0,61$, $p < 0,05$) (середній рівень за останні 2 роки).

Варто відмітити, що серед включених у дослідження хворих на ПсА було виявлено достовірно вищі середні показники СК ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами з ПС та групою контролю відповідно. Кореляційним аналізом було підтверджено вплив підвищення рівня СК на стан судинної стінки та прогресування атеросклеротичного процесу СК ($r = 0,61$, $p < 0,05$) також було виявлено зв'язок з ступенем активності суглобового процесу за DAS-28 ($r = 0,61$, $p < 0,05$).

Описане вказує на потребу більш ретельного виявлення та корекції зазначених ФР саме на етапі ПМД, що дозволить вчасно знизити ризик виникнення ССЗ у хворих на ПсА.

Отже, в нашому дослідженні отримані дані ролі СК як маркеру вираженості атеросклеротичного ураження співпадають з результатами ряду досліджень, наприклад, Third National Health and Nutrition Examination Survey, де було

зроблено заключення, що особливу роль, як ФР ССЗ, СК відіграє у пацієнтів із МС, що, в свою чергу, веде до пришвидшення та поглиблення прогресування атеросклерозу та можливого виникнення фатальних кардіоваскулярних подій [189].

В нашому дослідженні було виявлено, що 45,00% хворих на ПсА, і у 25,0% хворих на ПС, навіть при відсутності клінічних ознак атеросклеротичного ураження судин, мали ті чи інші УЗ-ознаки атеросклерозу. При аналізі впливу ФР на атеросклеротичний процес у групі хворих на ПсА було виявлено прямий зв'язок середньої сили між відсотком стенозу просвіту СА та рівнем СРБ ($r=0,41$, $p<0,01$), середніми показниками ЗХС ($r=0,35$, $p<0,001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,37$, $p<0,001$) та, звісно, ступенем потовщення КІМ ($r=0,60$, $p<0,001$). У групі пацієнтів хворих на ПсА з DAS 28 середнього і високого ступеню активності ($\geq 3,2$) було виявлено сильний кореляційний зв'язок між величиною ТКІМ СА та рівнем сечової кислоти ($r=0,61$). та кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ІЛ-10 та ХС ЛПНЩ ($p<0,05$).

У хворих на ПсА середнє значення ТКІМ було достовірно більшим за пацієнтів групи порівняння та контрольної групи ($p<0,05$). Оцінка стану судинної стінки, включених у дослідження осіб контрольної групи, без ознак псоріатичної хвороби, продемонструвала достовірні дані про більш високий вплив різних ФР ССЗ на ТКІМ СА саме у хворих на ПсА. Отримані результати нашого дослідження демонструють необхідність ранньої корекції ФР ССЗ та виявлення безсимптомних атеросклеротичних змін у групі хворих на ПсА.

Результатами кореляційного аналізу виявили найбільш вагомі ФР, які вплинули на розвиток атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА були: рівень DAS 28 ($r=0,54$, $p<0,05$), ЗХС ($r=0,68$, $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,67$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,53$, $p<0,05$), ФГ ($r=0,52$, $p<0,05$), PASI ($r=0,43$, $p<0,05$), ІЛ-10 ($r= 0,33$, $p<0,05$).

На основі отриманих даних розроблений алгоритм прогнозування розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в умовах

діяльності лікаря загальної практики – сімейного лікаря з метою уточнення індивідуального серцево-судинного ризику і впровадження профілактичних програм на етапі ПМД [2,202,203].

За результатами дослідження запропоновано спосіб оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА на основі показників традиційних ФР (тютюнопаління) та додаткових (показники ліпідного обміну, СРБ, СК) незалежно від віку та статі. Запропонований спосіб дозволяє оцінити ймовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА та призначений для пацієнтів з ПсА без діагностованих ССЗ та ризиком < 5 за шкалою SCORE [2,202,203].

Пацієнтам з ПсА окрім збирання анамнезу, визначення загальних ФР ССЗ та маркерів імунно-запального процесу, рекомендовано оцінювати загальний серцево-судинний ризик за шкалою SCORE, визначення показників ліпідного обміну для застосування способу прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на ПсА:
 $x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$. При значенні $x > 5,27$ рекомендовано розглянути доцільність та можливість скерування пацієнта на дообстеження в заклади охорони здоров'я вторинного або третинну рівня надання медичної допомоги. При значенні $x > 5,27$ рекомендовано проводити повторний скринінг серцево-судинного ризику щонайменше 1 раз в рік [2,202,203].

На основі розробленого способу прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА було розроблено практичні рекомендації профілактики розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА в ПМД [2,202,203].

Мета прогнозування полягає у попередженні та «плануванні» розвитку атеросклеротичного ураження СА, попередженні виникнення та ССЗ та можливих ускладень перебігу ССЗ у хворих на ПсА, а також, уранньому виявленні ФР атеросклероззалежних ССЗ, корекції виявлених ФР, та визначенні тактики

дообстеження та ведення хворих, заходів профілактики чи лікування виявлених ССЗ у хворих на ПсА в залежності від ступеня ризику вірогідності несприятливого результату в конкретного пацієнта в ПМД [2,202,203].

Таким чином, запропонована нами прогностична модель оцінки наявних ФР та прогнозування наявності асимптомного атеросклеротичного ураження СА у хворих на ПсА при проведенні активного раннього скринігу дозволить відкоригувати стратегію дообстеження та профілактики ССЗ у хворих ПсА [2,202,203].

ВИСНОВКИ

1. У дисертації вирішується актуальне завдання первинної медичної допомоги щодо оптимізації профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на ПсА за допомогою оцінювання традиційних та додаткових факторів серцево-судинного ризику для удосконалення тактики ведення пацієнтів даної групи в ПМД. Встановлено, що у хворих на ПсА найбільш частими є поєднання чотирьох з наступних ФР ССЗ (68,33%): тютюнопаління (будь-коли за останні 10 років) – 69,23%, гіподинамія- 46,15%, стрес – 92,3%, обтяжена спадковість 69,23%.
2. У хворих на ПсА встановлено більшу частоту наявності АБ порівняно із хворими на псоріаз і групою контролю, що підтверджується значенням ТКІМ $\geq 0,9$ виявлено у 45%, тоді як АБ виявлено у 20%.
3. Пацієнти з товщиною ТКІМ $\geq 0,9$ мали вірогідно більшу тривалість захворювання на ПсА, рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, середній рівень СРБ протягом тривалого часу, ІЛ-10, ІЛ-17, активність суглобового процесу за DAS 28 та шкірного псоріазу за індексом PASI, частоту наявності АБ ($p < 0,05$).
4. За результатами кореляційного аналізу встановлено, що збільшення рівню СРБ ($r=0,53$, $p < 0,05$) та СК ($r=0,61$, $p < 0,05$) пов'язане сильним прямим зв'язком із збільшенням ТКІМ СА у хворих на ПсА. Середній та високий ступінь активності за DAS 28 ($\geq 3,2$) продемонстрував сильний кореляційний зв'язок ($r=0,53$, $p < 0,05$) із збільшенням ТКІМ СА у хворих на ПсА.
5. У хворих на ПсА молодого віку найбільший вплив на розвиток атеросклеротичного ураження СА мають окрім відомих традиційних ФР (куріння (будь-коли за останні 10 років) ЗХС, ХС ЛПНЩ, SCORE, ХС ЛПВЩ), додаткові, які характеризують тяжкість псоріатичного ураження шкіри та активність запального процесу (СРБ, сечова кислота, DAS 28, PASI).
6. За результатами кореляційного аналізу встановлено наявність взаємозв'язку між традиційними ФР ССЗ та запального процесу, що підтверджується зв'язком рівню СРБ з ЗХС ($r=0,43$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,54$, $p < 0,05$) та рівнем СК з ХС ЛПВЩ ($r=0,46$, $p < 0,05$), а найбільш вагомими факторами ризику, які асоціюються з збільшенням ТКІМ сонних артерій є: рівень ЗХС ($r=0,68$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ

($r=0,67$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,53$, $p<0,05$), ФГ ($r=0,52$, $p<0,05$), показник PASI ($r=0,43$, $p<0,05$), ІЛ-10 ($r= 0,33$, $p<0,05$) та ІЛ-17 ($r= 0,38$, $p<0,05$).

7. У хворих з наявною високою активністю ПсА (за показниками СРБ та DAS-28) в поєднанні з порушенням ліпідного обміну, підвищенням рівню СК і розповсюдженим псоріазом доцільно проводити УЗД СА при первинному обстеженні та кожні 6 місяців в подальшому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При веденні хворих на ПсА в ПМД рекомендовано:

- 1) Рекомендувати визначення ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ у всіх хворих на ПсА молодого віку, як найшвидше від початку захворювання з подальшим моніторингом та /або призначенням ліпідзнижуючої терапії залежно від початкового рівня з метою попередження ССЗ.
- 2) Пацієнтам за наявності підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ рекомендувати проводити УЗД СА для об'єктивізації стану сонних артерій і раннього початку медикаментозних профілактичних заходів. Частоту повторних обстежень визначати відповідно до ступеню активності основного захворювання, ефективності базисної терапії.
- 3) Пацієнтам з підвищенням рівню СРБ протягом тривалого часу не дивлячись на патогенетичну терапію рекомендувати проведення УЗД СА та визначати показники ліпідного обміну при першому візиті до лікаря ПМД з метою раннього початку профілактичних заходів, медикаментозної терапії та надалі рекомендувати моніторинг стану СА шляхом проведення УЗД СА кожні 6 місяців.
- 4) За умови важкого ступеню активності шкірного ураження ПС (PASI) та тривалого підвищення рівню СРБ, підвищення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ високої активності суглобового процесу за DAS-28 та наявності сурогатних маркерів атеросклерозу доцільно проводити визначення ІЛ-17. За умови високого рівню ІЛ-17 розглянути можливість лікування у даного хворого блокатором ІЛ-17, як препаратом вибору, з метою попередження серцево-судинних ускладнень.
- 5) Окрім визначення та корекції традиційних факторів ризику ССЗ у хворих на ПсА молодого віку, таких як, куріння, ДЛП, гіподинамія, проводити моніторинг додаткових факторів ризику СРБ, СК, ФГ в сироватці крові, тривале підвищення яких істотно впливає на збільшення ТКІМ СА, що є ФР ССЗ і опосередковано відображає прогресування системного атеросклеротичного процесу. Рекомендовано застосовувати розроблений нами алгоритм, що відображається у вигляді формули

$x = 2,85 \cdot x_1 + 2,45 \cdot x_2 + 2,06 \cdot x_3 + 2,05 \cdot x_4 + 1,93 \cdot x_5 + 1,86 \cdot x_6 + 1,86 \cdot x_7 + 1,65 \cdot x_8 + 1,47 \cdot x_9$. При значенні $x < 5,26$ імовірність розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій дорівнює 0%, при 5,27 - 8,03 – 30%, при 8,04 - 11,42 – 50%, при 11,43 - 13,20 – 70%, при 11,43 - 13,20 – 90%, а при $> 16,72$ - $>90\%$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойко АВ, редактор. Традиційні фактори ризику та профіль інтерлейкіну 10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Метуріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020 лют 19; Київ. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2020.
2. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00. Заявл А. 29.11.2019. Опубл. 10.02.2020. Бюл. № 3.
3. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит». Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2018; 1: 69-72.
4. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*. 1973; 3: 55— 78.
5. Kaipiainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br. J. Rheumatol.*, 1996; 35(12): 1289—91.
6. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982—1991. *J. Rheumatol.*, 2000; 27(5): 1247—50.
7. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann. Rheum. Dis.*. 2002; 61(10): 911-15.
8. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in north west Greece, 1982-2001. *J. Rheumatol.* 2003; 30(12): 2641-44.
9. Gladman D, Espinoza L. International symposium on psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.*. 1992; 19: 290-91.
10. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin. Rheumatol.*. 1994; 8(2): 245-61.

11. Salvarani C, LoScocco G, Macchioni P et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1499-503.
12. AriPolachek MD, ZahiTouma MD, Ph.D. et al. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care and Research*. April 25, 2016. DOI: 10.1002 / acr.22926.
13. Naranjo A, Sokka T, Descalzo M et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from QUEST-RA study *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10 (12): 30.
14. Мордовцев ВН. Ассоциация псориаза с гиперлипидемией, мозговым инсультом, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом *Вестник Дерматологии*. 1982; 9: 4-8.
15. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929–34.
16. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 29–33.
17. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1296–301.
18. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 45–52.
19. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1920–5.
20. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1182–9

21. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.
22. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1466–72.
23. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, et al. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 550–6.
24. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012; 12: 41.
25. Brophy S, Cooksey R, Atkinson M, et al. No increased rate of acute myocardial infarction or stroke among patients with ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study using routine data. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 140–5.
26. Chou CH, Lin MC, Peng CL, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 132–6.
27. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 203–9.
28. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 409–16.
29. Keller JJ, Hsu JL, Lin SM, et al. Increased risk of stroke among patients with ankylosing spondylitis: a population-based matched-cohort study. *Rheumatol Int* 2014; 34: 255–63.
30. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 551–5.
31. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 579–81.

- 32.Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1165–8.
- 33.Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37: 161–6.
- 34.Resorlu H, Akbal A, Resorlu M, et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 295–9.
- 35.Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 358–65.
- 36.Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 38–41.
- 37.Forsblad-d’Elia H, Wallberg H, Klingberg E, et al. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 237.
- 38.Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(Suppl 3): 12–29.
- 39.Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis—a single-center study from the UK. *J Rheumatol* 2010; 37: 2141–4.
- 40.Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 326–32.
- 41.Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131–5.

42. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1015–21.
43. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 819–24.
44. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 955–63.
45. Shang Q, Tam LS, Sanderson JE, et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2215–23.
46. Costa L, Caso F, D’Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 711–15.
47. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 2010; 55: 333–8.
48. Li WQ, Han JL, Manson J E. et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol* - 2012; - 166: - 811–818.
49. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* - 2009; - 68: - 1131–1135.
50. Ali Y, Tom B, Schentag CT, et al. Did mortality rate improve in psoriatic arthritis patients in the last decade? *Arthr. Reum. Abstract.* 2007; 54 (9): 799.
51. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al. Increased risk of cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (3): 225-30.

52. Shekera O, Voronenko Yu, Medvedovskaya N ,Problematic issues of system of training for primary link of health care and a way of their decision. Здоров'я суспільства. 2016; 3-4: 78-80.
53. Кэмма АД, Люшера ТФ, Серриуса ПВ, Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. ГЭОТАР-Медиа. 2011; 2294 с.
54. Захворюваність населення (за даними Міністерства охорони здоров'я України) [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
55. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthritis Care Res. 2007; 57(6): 1074-80. doi: 10.1002/art.22884
56. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2007; 36: 203-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
57. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005; 352(16): 1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430
58. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med. 2011; 17(11): 1410-22. doi: 10.1038/nm.2538
59. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthritis Rheum. 2007; 57(2): 287-93. doi: 10.1002/art.22530
60. Rose S, Dave J, Millo C, et al. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the psoriasis atherosclerosis and car-diomatabolic disease initiative. Arthritis Res Ther. 2014; 16(4): 161. doi: 10.1186/ar4676

61. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):67-74. doi: 10.1002/acr.22926
62. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):1015-21. doi: 10.1002/acr.22536
63. Руководство по кардиологии под ред. Коваленко ВН, Лутай МИ, Братусь ВВ, Викторов АП, Воронков ЛГ, Гавриш АС, Горбась ИМ, Корнацкий ИМ, Митченко ЕИ, Пархоменко АН, Свищенко ЕП, Сидоренко ЮН, Соколов ЮН, Сычев ОС, Шумаков ВА – Київ: МОРИОН; 2008. – 1425 с.
64. Kavli G, Forde OH, Arnesen E, Stenvold SE Psoriasis: familial predisposition and environmental factor. *Br. Med. J.* 1985; 291: 999-1000.
65. Bell LM, Sedlack R, Beard CM et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980—1983. *Arch. Dermatol.* 1991; 127: 1184-1187.
66. Naldi L, Peli L, Parazzini F Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1479-1484.
67. Setty AR, Curhan G, Choi HK Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am. J. Med.* 2007; 120: 953-959.
68. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 175(5):402-413.
69. Bencherif M., Lippiello PM, Lucas R et al. Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. *Cell Mol. Life Sci.* 2011; 68: 931-949.
70. Tey HL, Ee HL, Tan AS et al. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J. Dermatol.* 2010; 37(5):426-430.

71. Jin Y, Yang S, Zhang F et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 132-137.
72. Rakkhit T, Wong B, Nelson TS et al. Time to development of psoriatic arthritis decreases with smoking prior to psoriasis onset and increases with smoking after psoriasis onset. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127(1):1.
73. Коваленко ВМ, Лутай МІ Серцево - судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування – Київ: Моріон, 2011 - 407с.
74. Європейська база медико-статистичної інформації (Електронний ресурс). - Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/publications.html>
75. Кваша ОО Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-тирічного проспективного дослідження [автореф. дис. на здоб. ступеня д-ра мед. Наук]. Київ, 2008. 40с.
76. Мітченко ОІ, Романов ВЮ, Яновська КО Високий кардіоваскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням. ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско НАМН України», м. Київ.
77. McGinnis MJ, Foege WH Actual causes of death in the United States. *J. Am. Med. Assoc.* 1993; 270: 2207–2212.
78. Radke PW, Schunkert H Public smoking ban: Europe on the move. *Eur Heart J.*, 2006; 27 (20): 2385–2386.
79. Scragg R, Stewart A, Jackson R et al. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 126: 77–85.
80. Михайлов БМ, Кудинова ЕИ Соматоформные расстройства: клиника, диагностика, принципы терапии. *Архив психиатрии.* 2010;1(3): 8-13.
81. Seldenrijk A, Vogelzangs N, van Hout HP. Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Psychosom Res.* 2010;69(2):203-210.

82. Guoqiang Gu, Yaqing Zhou, Ying Zhang Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BMC Psychiatry*. 2016; 16: 259.
83. Реєстр медико-технологічних документів Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
84. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A Association of Anxiety and Depression With All-Cause Mortality in Individuals With Coronary Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2: P.e000068.
85. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J et al. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11: 37.
86. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;4:4-9.
87. Бадюкин ВВ Псориатический артрит: клиника, диагностика, лечение: Диссерт. д-ра мед. наук. М., 2003.
88. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, et al. Clinical data and lipids in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol*. 1998; 25(54):39.
89. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol*. 2006; 33: 2167-2172.
90. Jones SM, Harris CPD, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann. Rheum. Dis*. 2000.;59 (5):904-909.
91. Uyanik BS, Ari Z, Onur E et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2002; 40 (1): 65-68.
92. Коваленко ВМ, Хімюн ЛВ, Лисенко ГІ, Гармиш ОО Вплив імунного статусу і ліпідних факторів на прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ревматоїдним артритом. *Укр. ревматол. Журн.* – 2011.

93. Reaven GM Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease Diabetes. 1988; 37:1595-1607.
94. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. Clin. Chem. Lab. Med. 2002; 40(1):321-328.
95. Jones SM, Harris CPD, Lloyed J, et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. Ann. Rheum. Dis. 2000; 65 (11):214.
96. Alenius GM, Jibell E, Nordmark L, et al. Clinical data and lipids in psoriatic arthritis. Circulation. 2003; 25 (54):53.
97. Delgado G., Siekmeier R, Grammer T B, et al. Alterations in the coagulation system of active smokers from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Adv Exp Med Biol. 2015; 832:9-14.
98. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality: An Individual Participant Meta-analysis. Fibrinogen Studies Collaboration. JAMA. 2005; 294: 1799-1809.
99. Lubrano V, Balzan S Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. World J Exp Med. 2015; 1(5):21-32. 87.
100. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. The New England Journal of Medicine. 2000; 16 (343):1139-47.
101. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. CDC/AHA Scientific Statement. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003; 107:499-511.
102. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. Circulation. 2004; 110: 560-567.

103. Насонов ЕЛ, Попова ТВ, Александрова ЕН. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология. 2002; 7: 53-62.
104. Гонцарюк ДО, Христич ТМ, Федів ОІ та ін. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту. Практична ангіологія. 2012; 3-4(52-53): 26-31.
105. Kobayashi S, Inoue N et al Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23:1398–1404.
106. Ahmet Toprak, Ramprasad Kandavar, Demet Toprak et al C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptomatic younger adults (from the Bogalusa Heart Study). BMC Cardiovasc Disord. 2011; 11:78.
107. Abdushi Sejran A, Nazreku FD, Kryeziu FU et al. Increased carotid intima–media thickness associated with high hs-CRP levels is a predictor of unstable coronary artery disease. Cardiovasc J Afr. 2013; 24(7):270–273.
108. Onishi RM, Gaffen SL Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. Immunology. 2010; 129, (3):311–21.
109. Mastroianni A. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. British Journal of Dermatology. 2005; 153(16): 531–36.
110. Susan G Lakoski, YongmeiLiu K et al. Lakoski Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study. Atherosclerosis. 2008 March;197(1),: 443-47.
111. Giuseppina Caligiuri, Mats Rudling, Véronique Ollivier et al. Interleukin-10 Deficiency Increases Atherosclerosis, Thrombosis, and Low-density Lipoproteins in Apolipoprotein E Knockout Mice. Molecular Medicine. 2003; 9: 10–17.

112. Mañlarstig Raised A, Eriksson P, Hamsten A et al. Interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94:724–29.
113. Christopher Heeschen, Stefanie Dimmeler, Christian W. Hamm, et al. Serum Level of the Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10 Is an Important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes. 2003; 107: 2109–14.
114. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Традиційні фактори ризику та ІЛ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Науково-практичний журнал «Здобутки клінічно та експериментальної медицини» №4(40) – 2019 – С. 136-144.
115. Susanne Karbach, Andrew L. Croxford, Matthias Oelze et al. Interleukin-17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34:2658–68.
116. Шилова ЛН, Паньшина НН, Чернов АС и др. Иммунопатологическое значение интерлейкина – 17 при псоріатическом артрите. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6.
117. Meena S. Madhur, Heinrich E Lob, Louise A McCann et al. Interleukin 17 Promotes Angiotensin II–Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension*. 2010;55:500–7.
118. Wendy Marder, Shokoufeh Khalatbari, James D Myles et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Diseases*. 2011; 70(9):1550-55.
119. Susanne Karbach, Andrew L Croxford, Matthias Oelze et al. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34: 2658–68.

120. Hoanglan Nguyen, Lu Jiang et al. Valorie L. Chiasson, Piyali Chatterjee et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovascular Research*. 15 March 2013; 97 (4): 696–704.
121. Zuo T, Liu X, Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016; 16: 207.
122. Martínez-Quintana E, Tugores A, Rodríguez-González F Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. *J Thorac Dis*. 2016; 8(11): E1462–E1466.
123. Kopel E. Serum Uric Acid and Cardiovascular Risk: An Early Wake-up Call. *Journal of Adolescent Health*. 2015; 56 (4): 363–4
124. Doehner W, von Haehling S, Anker SD. Uric acid as a prognostic marker in acute heart failure - new expectations from an old molecule. *Eur. J. of Heart Failure*. 2007; 9: 437-39.
125. Fang J, Alderman MH Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000; 283: 2404–10.
126. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000; 10:136–43.
127. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J et al. A prospective study of high sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study 1984 to 1998. *Clin Chem*. 2008; 54:335-42.
128. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J. Hypertens*. 2000; 18: 1149-54.
129. Титов ВН, Бойцов СА, Уразалина СФ и соавт. Взаимосвязь мочевой кислоты с показателями липидного обмена у лиц с низким и средним риском по шкале SCORE. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013; 2:31-39

130. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000; 36(6): 1072-78.
131. Khondker L, Khan SI Association of rheumatoid factor and uric acid with psoriatic arthritis: a review. *Mymensingh Med J*. 2014; 23(3): 609-613.
132. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloo JA, Paz-Carreira J, Martin J, Llorca J Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39(3): 157-162.
133. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patient without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15; 57(6):1074-80.
134. Хіміон ЛВ, Ткаченко, Рибицька МО, Продусевич ЛВ Маркери субклінічного атеросклерозу та їх зв'язок із метаболічними порушеннями у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Сімейна медицина*. 2015; 2(58):67-70.
135. Коваленко ВН, Лисенко ГІ, Хіміон ЛВ, Гармиш ЕА Можливості прогнозування і профілактики виникнення атеросклероз-залежних серцево-судинних ускладнень у хворих на ревматоїдний артрит *Научный вестник национального медицинского университета имени А.А.Богомольца*. 2014; 2:61-64.
136. Ватага ВВ. Прогностична значимість додаткових факторів ризику ішемічної хвороби серця у осіб з нормальними показниками ліпідного обміну *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ. 2016; 24:45–51.
137. Соломенчук ТМ. Можливості оптимального менеджменту артеріальної гіпертензії високого ризику на рівні сучасної амбулаторної практики *Здоров'я України*. 2013:37-38.

138. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації асоціації кардіологів України. – К.: Моріон, 2011.
139. Lorenz MW, Markus HS, ML Bots et al. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima -Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007; 115: 459–467.
140. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Ultrasound Med*. 2010; 29(12):1759-68.
141. Zhang Y, Ping Ye; Leiming Luo et al. The Association between Arterial Stiffness and Risk of Coronary Artery Disease in a Community-Based Population. *International Medical Journal*. 2016; 23(5):518-521.
142. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):49-73.
143. Elias-Smale SE, Kavousi M, Verwoert GC et al. Common carotid intima-media thickness in cardiovascular risk stratification of older people: the Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):698-705.
144. Nambi V, Chambless L et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55:1600-07.
145. David Spence JJ, David JA Jenkins, Jean Davignon Egg yolk consumption and carotid plaque [Електронний ресурс]. *Atherosclerosis*. 2012. Режим доступу: [http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/hanley/tmp/Applications/Eggyolk Plaque Smoking.pdf](http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/hanley/tmp/Applications/Eggyolk%20Plaque%20Smoking.pdf)
146. Price KL, Sautiun YY, Long D. et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; (17,): 1791-95.

147. Rea TL, Heckbe A rt SR, Kaplan RC et. al. Smoking Status and Risk for Recurrent Coronary Events after Myocardial Infarction. *Ann. Intern. Med.* 2002; 37: 494-500.
148. Heidrich J, Wellmann J, Hense HW et all Classical risk factots for myocardial infarction and total mortality in the community – 13 years followup of The MONICA Augsburg survey. *Die Zeitschrift die Kardiologie.* 2003; 92:445-54.
149. Ferket BS, van Kempen BJ, Hunink MG et al. Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. General population. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88312.
150. Mamum A, Peeters A, Barendregt A.The Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Smoking decreases the duration of life with and without cardiovascular disease: a life course analysis of the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J.* 2004; 25:409-15.
151. Agca R, Heslinga S C, Rollefstad S, Heslinga M et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update.*ARD Online First - 2016 as 10.1136/annrheumdis-2016-209775*
152. Міністерство охорони здоров'я України (2016) Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в частині профілактики серцево-судинних захворювань».
153. Амосов НМ, Сидаренко ЛН, Минцер ОП та ін. Фактори ризику протезування митрального клапана. // *Грудна хірургія.* - 1975. - № 3. - С. 9-16.
154. Кульбак С. Теорія інформації й статистика. М: Наука. - 1967. - 408 с.
155. Гублер ЕВ. Обчислювальні методи аналізу й розпізнавання патологічних процесів. Л - Медицина -1978.— С. 91-124, 126-146.

156. Кваша ОО. Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління // Здоров'я України. – 2010. – №2(231) – С.34-39.
157. Chamberlain AM, Agarwal SK et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study/ Heart Rhythm. 2011; 1.8(8):1160-1166.
158. Jeun Lee, John P. Cooke The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):281-283.
159. Kojima I, M Ninomiya T, Hata J et al. A Low Ankle Brachial Index is Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease: The Hisayama Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2014; 9 (21):966-973.
160. Барна ОМ. Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину. *Укр. Мед. Часопис*. 2013; 5 (97): 93-98.
161. Engl N, Med J North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: NASCET: Beneficial effect of carotid endarterectomy in patients with high-grade carotid stenosis.1991; 325:445-453.
162. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group: ACAS: Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. // *Stroke*.1989;20:844-49.
163. Arning C, Widder B, von Reutern GM et al. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenosis and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med*. 2010;31:251–257.
164. Eliasziw M, Rankin RN, Fox AJ et al. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke*.1995; 26: 1747–52.
165. Park TH. Evaluation of Carotid Plaque Using Ultrasound Imaging. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016; 24(2):91–95.
166. Zhang Z, Yang Y, Hill MA, et al. Does C-reactive protein contribute to atherothrombosis via oxidant-mediated release of pro-thrombotic factors and activation of platelets? *Front Physiol*. 2012;3:433.

167. Хімiон ЛВ, Ященко ОБ, Данилюк СВ Клінічна оцінка результатів лабораторних досліджень :довідник для лікарів терапевтів та лікарів загальної практики-сімейної медицини К. 2014;112 с.
168. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R, et al. CDC/AHA Scientific Statement. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.
169. Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper.*Circulation*.2004;110: 560-567.
170. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000; 10:136–143.
171. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al.. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non–insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29: 635–39.
172. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Experimental Dermatology*. 2011; 20(7): 544–549.
173. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129(6):1339–1350.
174. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annual Review of Immunology*. 2007;25:821–852.
175. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clinica Chimica Acta*. 2008;394(1-2):7–21.

176. Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense. *Journal of Molecular Medicine*. 2009;87(5):451–454.
177. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *European Journal of Immunology*. 2006;36(5):1309–1323.
178. Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2175–2183.
179. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature Immunology*. 2007;8(9):950–957.
180. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *The Journal of Experimental Medicine*. 2007;204:3183–3194.
181. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(5):1373–1383.
182. Matsushita S, Higashi T. Human Th17 cell clones and natural immune responses. *Allergology International*. 2008;57(2):135–140.
183. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008;128(5):1207–1211.
184. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2010;35(6):645–649.
185. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *European Cytokine Network*. 2011;22(4):160–168.

186. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. *Journal of Dermatological Treatment*. 2008;19(5):259–266.
187. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complications in Type 2 Diabetes. UKPDS. *BMJ*. 1998; 317: 703-713.
188. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841): 581–590.
189. Kabbany MT, Joshi AA, Mehta NN, Cardiovascular Diseases in Chronic Inflammatory Disorders [Електронний ресурс]. American college of cardiology. 2016. Режим доступу: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/15/10/04/cardiovascular-diseases-in-chronic-inflammatory-disorders>
190. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels — the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(5): 713-717.
191. Калягин ВА, Овчинникова ТС, Логопсихология: учеб. Пособие для студ. Высш. Учеб. Заведений. Москва. Академия. 2006; 320 с.
192. Straiten IM, Adier AI, Neil HA, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS): prospective observational study. *Brit. Med. J*. 2000; 321: 405-412.
193. Хіміон ЛВ, Бойко АВ, редактор, Рибицька МО. Особливості атеросклеротичного процесу у хворих на артеріальну гіпертензію без дисліпідемії. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016; 25:203-209.

194. Рибицька МО. Фактори серцево-судинного ризику та атеросклероз у хворих на цукровий діабет 2 типу: діагностика та профілактики [дисертація]. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. 210 с.
195. Ватага ВВ. Оцінка факторів ризику та профілактика гострих форм ішемічної хвороби серця у осіб без дисліпідемії в практиці лікаря загальної практики – сімейного лікаря [дисертація]. Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018. 151 с.
196. Хіміол ЛВ, Рибицька МО. Поєднане атеросклеротичне ураження у хворих на цукровий діабет 2 типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016; 3 (74): 99-103.
197. Горбась МІ. Фактор ризику серцево-судинних захворювань: куріння. Практична ангіологія. 2011; 7-8(46-47). Дослупно на: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/7-8%2846-47%29/article-439/faktori-riziku-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-kurinnya>.
198. Khimion L, Boiko A. IL-17 and the features of the course of psoriatic disease and the formation of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. «Science of Europe». 2019; 45(45) 2:15-20.
199. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. East European Scientific Journal EESA. 2019; 8(48) 3:18-23.
200. Пліговка ВМ. Оптимізація діагностики та терапевтичної корекції у хворих на гіпертонічну хворобу, ожиріння з аутоімунним тиреоїтизмом. Харків; 2016. 141с.
201. Ватага ВВ. Передумови виникнення гострого коронарного синдрому в залежності від показників ліпідного обміну. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2017; 1(9): 31-34. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.91269.
202. Бойко АВ, редактор. Оцінка поведінкових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали

Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Науки» «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». 2019 трав. 16-17; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019.

203. Хіміон ЛВ, Бойко АВ. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина».2019; 5-6 (85):113-117.

Список публікацій здобувача

1. Хімiон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит». Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2018; 1: 69-72.
2. Бойко АВ. Особливості атеросклеротичного процесу у хворих на псоріатичний артрит у порівнянні з хворими на псоріаз. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018; 32:114-126.
3. Khimion L, Boiko A. Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Журнал «Клиническая медицина Казахстана» JCMK. 2019;1(51):32-37/
4. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. East European Scientific Journal EESA. 2019; 8(48) 3:18-23.
5. Khimion L, Boiko A. IL-17 and the features of the course of psoriatic disease and the formation of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. «Science of Europe». 2019; 45(45) 2:15-20.
6. Хімiон ЛВ, Бойко АВ. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина».2019; 5-6 (85):113-117.
7. Хімiон ЛВ, Бойко АВ. Традиційні фактори ризику та ІЛ-10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Науково-практичний журнал «Здобутки клінічно та експериментальної медицини» №4(40) – 2019 – С. 136-144.
8. Khimion L, Boiko A. Features of the interconnection of traditional risk factors and IL-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis. «Wiadomości Lekarskie»2020; 73(5):914-919. DOI: 10.36740/WLek202005114.

9. Хімiон ЛВ, Бойко АВ. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, патентовласник. Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря. Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00. Заявл А. 29.11.2019. Опубл. 10.02.2020. Бюл. № 3.
10. Бойко АВ, редактор. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит (огляд літератури). Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» 2017 трав. 18; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2017.
11. Бойко АВ, редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит». Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань». 2018 квіт. 19; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018.
12. Бойко АВ, редактор. Взаємозв'язок дисліпідемії із запальним процесом у хворих на псоріатичний артрит". Матеріали Конгресу з міжнародною участю "Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи". 2018 черв. 7-8; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018.
13. Бойко АВ, редактор. Оцінка поведінкових факторів ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит. Матеріали Щорічної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Науки» «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». 2019 трав. 16-17; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019.
14. Khimion L, Boiko A, editor. Interconnection of subclinical markers of atherosclerosis with inflammatory process in psoriatic patients. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» присвячена 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини. 2019 черв. 06-07; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019.

- 15.Бойко АВ,редактор. Оцінка впливу С-реактивного білка та сечової кислоти на атеросклеротичний процес у хворих на псоріатичний артрит. Метеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE» (16-17 травня 2019 року), 2019 трав. 16-17; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2019.
- 16.Бойко АВ,редактор. Традиційні фактори ризику та профіль інтерлейкіну 10 при розвитку запалення та атеросклерозу у хворих на псоріатичний артрит. Метуріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020 лют 19; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2020.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації та результати досліджень повідомлені й обговорені на:

- Щорічна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань» 2017 трав. 18 (тези та усна доповідь).
- Щорічна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Знань». 2018 квіт. 19 (тези та усна доповідь).
- Конгресу з міжнародною участю "Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи".2018 черв. 7-8; Київ.Київ: НМАПО імені П.Л. Шупика; 2018 (тези та усна доповідь).
- Щорічна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика присвяченій «Дню Науки» «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи». 2019 трав. 16-17(тези та усна доповідь).
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» присвячена 20-річчю членства УАСМ в WONCA – Всесвітній асоціації сімейної медицини. 2019 черв. 06-07 (тези).
- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, присвяченої Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» «YOUNG SCIENCE» (16-17 травня 2019 року), 2019 трав. 16-17(тези та усна доповідь)..
- Науково-практичної конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу». 2019 жовт. 31-лист. 1 (тези та усна доповідь).
- Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «YOUNG SCIENCE 2.0». 2020 лют 19; (тези та усна доповідь).

- Міжнародна конференція з громадського здоров'я. «Громадське здоров'я в Україні – сучасні виклики і перспективи розвитку», 23-24 квітня 2020 року на базі Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми) (стаття).



(11) 140327

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України.

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 4633050220 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документу та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

10.02.2020



І.Є. Матусевич

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор
КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»
Левчук Р.Д.
_____ лютого 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. **Установа, що пропонує впровадження:** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.
3. **Автор:** Хімїон Л.В., Бойко А.В.
4. **Джерела інформації:**

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімїон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімїон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімїон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСМК - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. **Впроваджено в поліклініці** КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня №2».

6. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.

7. **Загальна кількість спостережень:** 30

8. **Ефективність застосування алгоритмів:**

Позитивний ефект – 96%)

Негативний ефект – 0

Немає ефекту – 4%

9. **Ефективність впровадження:** уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів ризику безсимптомного атеросклеротичного процесу.

10. **Зауваження пропозиції** _____ немає _____

Відповідальні за впровадження:

Зав. кафедри ПМСД та сімейної медицини
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор

Бабінець Л.С.

«25» 02 _____ 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ
 України,
 д.мед.н., професор  А.Г. Шульгай
 «15» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит

2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСМК - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в навчально-педагогічний процес кафедри ПМСД та сімейної медицини ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

6. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

7. Ефективність впровадження: поглиблення знань студентів 6 курсу щодо індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів ризику безсимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції пропонується використовувати спосіб оцінки ймовірності ризику безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі в балах для запровадження в процес підготовки лікарів ПМД на кафедрі ПМСД та сімейної медицини.

Відповідальні за впровадження:

Зав. кафедри ПМСД та сімейної медицини
 ТНМУ імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор

«15» 02 2020 р.

 Бабінець Л.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької
 міської ради Івасюк Ю.О.
 «28» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.
3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.
4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Himion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСMK - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено у відділенні сімейної медицини КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради.

6. Термін впровадження: 2018-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 25

8. Ефективність застосування алгоритмів:

- Позитивний ефект – 84%
- Негативний ефект – 0
- Немає ефекту – 16%

9. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом вирахування додаткових факторів ризику безсимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції немає

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини БДМУ, д.мед.н., професор Л.П. Сидорчук

«28» 02 2020 р.







АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСМК - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в педагогічний процес кафедри сімейної медицини

6. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

7. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів ризику асимптомного атеросклеротичного процесу.

8. Зауваження пропозиції пропонується використовувати спосіб оцінки ймовірності ризику безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі в балах для запровадження в процес підготовки лікарів ПМД на кафедрі сімейної медицини

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри сімейної медицини БДМУ, д.мед.н., професор

Л.П. Сидорчук

«28» 02 2020 р.

Підпи *Сидорчук*
Начальник відділу к
Вишого державного навчального закладу,
Буковинський державний медичний університет



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика,

д.мед.н., професор

Ю.П. Вдовиченко

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит

2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСМК - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48)part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в навчально-педагогічний процес кафедри сімейної медицини : Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, вул. Богговутівська, 1.

6. Термін впровадження: 2018-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 57

8. Ефективність застосування алгоритмів:

Позитивний ефект – 40 (90%)

Негативний ефект – 0

Немає ефекту – 4 (10%)

9. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом вирахування додаткових факторів ризику асимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції пропонується використовувати спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі в балах для запровадження в процес підготовки лікарів ПМД на кафедрі сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги: Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Зауважень немає.

Відповідальні за впровадження:

Зав.кафедри сімейної медицини та
амбулаторно-поліклінічної допомоги
НМАПО імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор

«02» 03 2020 р.

Л.Ф. Матюха



ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 Національної медичної академії післядипломної
 освіти імені П. Л. Шупика,
 д.мед.н., професор Ю.П. Вдовиченко

03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСMK - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в навчально-педагогічний процес кафедри сімейної медицини : Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, вул. Богговутівська, 1.

6. Термін впровадження: 2018-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 57

8. Ефективність застосування алгоритмів:

Позитивний ефект – 40 (90%)

Негативний ефект – 0

Немає ефекту – 4 (10%)

9. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом вирахування додаткових факторів ризику асимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції пропонується використовувати спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі в балах для запровадження в процес підготовки лікарів ПМД на кафедрі сімейної медицини : Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Зауважень немає.

Відповідальні за впровадження:

Зав.кафедри сімейної медицини
 НМАПО імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор

Л.В. Хімійон

03 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор в науковій роботі
 Харківської медичної академії післядипломної освіти
 д.мед.н., професор
 «10» 03 2020 р.



М.А. Георгіянц

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСМК - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в навчально-педагогічний процес кафедри загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

6. Термін впровадження: 2019-2020 рр.

7. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів ризику асимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції пропонується використовувати спосіб оцінки ймовірності ризику безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит в первинній медичній допомозі в балах для запровадження в процес підготовки лікарів ПМД на кафедрі загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри загальної практики-сімейної медицини
 ХМАПО, д.мед.н., професор

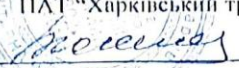
«10» 03 2020 р.



Корж О.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар Медико-санітарної частини
ПАТ "Харківський тракторний завод"

 Л.К. Кожанова

«10» 03 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку безсимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит

2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімійон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімійон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімійон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JСMK - №1 (51)– 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено в лікувальну роботу Медико-санітарної частини ПАТ "Харківський тракторний завод".

6. Термін впровадження: 2018-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 35

8. Ефективність застосування алгоритмів:

Позитивний ефект – 90%

Негативний ефект – 0

Немає ефекту – 4 (10%)

9. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів ризику безсимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції _____ немає _____

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри загальної практики-сімейної медицини
ХМАПО, д.мед.н., професор

«10» 03 2020 р.



Корж О.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 генерального директора КНП КОР
 «Київська обласна клінічна лікарня»
 Анкін М.Л.
 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб прогнозування ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит
2. Установа, що пропонує впровадження: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини.

3. Автор: Хімїон Л.В., Бойко А.В.

4. Джерела інформації:

- Патент № 140327 МПК (2020.01) А61В8/00 Спосіб оцінки ймовірності ризику асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімїон Л.В., Бойко А.В. / Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Заявл. 29.11.2019 Опубл. 10.02.2020 Бюл. № 3.
- Хімїон Л. Оцінювання ймовірності розвитку асимптомного атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на псоріатичний артрит у практиці сімейного лікаря / Хімїон Л.В., Бойко А.В. // Науково-практичний журнал «Сімейна медицина» №5-6 (85) – 2019 – С. 113-117.
- Khimion L. «Interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // Журнал «Клиническая медицина Казахстана» / Khimion L., Boiko A // JCMK - №1 (51) – 2019 р. - С. 32-37.
- Khimion L East European Scientific Journal – «Features of the interconnection of traditional risk factors with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis» / Khimion L., Boiko A // EESA- №8 (48) part 3 – 2019 р. - С. 18-23.

5. Впроваджено у вузькоспеціалізованому терапевтичному відділенні КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, вул. Богговутівська, 1.

6. Термін впровадження: 2018-2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 57

8. Ефективність застосування алгоритмів:

Позитивний ефект – 40 (90%)

Негативний ефект – 0

Немає ефекту – 4 (10%)

9. Ефективність впровадження: уточнення індивідуального серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит шляхом врахування додаткових факторів та ризику асимптомного атеросклеротичного процесу.

10. Зауваження пропозиції _____ немає _____

Відповідальні за впровадження:

Очний аспірант кафедри сімейної медицини
 НМАПО імені П. Л. Шупика

А.В. Бойко

Зав. кафедри сімейної медицини
 НМАПО імені П. Л. Шупика, д.мед.н., професор

Л.В. Хімїон

Зав. вузькоспеціалізованим
 терапевтичним відділенням

В.В. Трофанчук

«10» 03 2020 р.