

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БЛУХА АНАСТАСІЯ ВІКТОРІВНА**

УДК: 616.1-06:616.72-002-02:616.517-07/-08-048.34

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**РАННЯ ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ОПТИМІЗАЦІЯ**  
**ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У**  
**ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А. В. Білуха

Науковий керівник – **Сміян Світлана Іванівна**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Білуха А. В.* Рання діагностика, профілактика та оптимізація тактики лікування серцево-судинної патології у хворих на псоріатичний артрит. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертація фокусується на вивченні нагальної проблематики сучасної медичної науки – проблематики розвитку серцево-судинних (СС) захворювань у пацієнтів із псоріатичним артритом (ПсА), ролі системного запального процесу та його взаємозв'язків у виникненні артеріальної гіпертензії (АГ), порушення функцій ендотелію, розвитку гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та дисліпідемій (ДЛ).

У роботі проведено теоретичний аналіз та запропоновано новий підхід до розв'язання сучасного наукового завдання в галузі клінічної медицини, зокрема в області внутрішньої медицини та ревматології, що полягає у підвищенні ефективності діагностики СС патології та в оптимізації діагностики і лікування хворих на ПсА шляхом вивчення ролі системного запального процесу у розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), ДЛ, СС ризику, АГ, стратифікації факторів її виникнення та обґрунтування доцільності застосування розувастатину та інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – зофенаприлу в комплексному лікуванні.

Обстежено 97 пацієнтів (60 чоловіків та 37 жінок) із ПсА, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської обласної лікарні в період з 2019 по 2022 рік.

Переважаючими віковими категоріями, до яких належали понад 80 % пацієнтів, були когорти 30-39 та 40-49 років із середньою тривалістю захворювання ( $15,38 \pm 0,55$ ) років.

Перебіг недуги у даної когорти пацієнтів характеризувався переважанням II (49,5 %) та III (31,9 %) ступенів активності (за DAPSA). Виявлено значущі різниці між пацієнтами залежно від ступеня активності захворювання лише за рівнем атерогенних ліпідів – ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та товщини комплексу інтими-медіа (ТКІМ); в них були достовірно вищі значення САТ, ДАТ, що свідчить про їх взаємообтяжуючі зв'язки. При встановленні залежності між клініко-лабораторними параметрами недуги та індексом DAPSA, важливі зв'язки, які дозволили констатувати взаємовплив, виявлено між показниками запального процесу, зокрема С-реактивного білка (СРБ) ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ) і ШОЕ ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ), кількістю уражених суглобів ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), тяжкістю і розповсюдженістю шкірного псоріазу (за PASI,  $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ) та рівнем больових відчуттів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ).

Аналіз профілю коморбідності засвідчив, що у 50,5 % випадків спостерігалась СС патологія (при чому АГ виявлено у 40,2 %), в 30,9 % – ендокринні розлади, у 29,9 % – психологічні розлади, у 24,7 % – гастроентерологічні захворювання, у 20,6 % – неврологічні, у 10,3 % – пульмонологічні, у 9,3% – гематологічні та у 5,2 % – офтальмологічні захворювання.

Застосування високоспецифічного індексу оцінки коморбідності для ПсА (PsACI) дозволило визначити середній показник на рівні ( $6,33 \pm 0,29$ ) балів (95 % ДІ 0,5-12,5) та виявити, що 56,7 % хворих мали підвищений ризик розвитку супутніх захворювань, що полегшило розпізнавання пацієнтів з підвищеним ризиком 10-річної смертності.

Встановлено, що зростання індексу коморбідності асоційовано з активністю недуги (DAPSA) ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,75$ ), тяжкістю шкірного процесу (PASI) ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,55$ ), функціональними порушеннями (HAQ-DI) ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,48$ ) та якістю життя хворих на ПсА (PsAID) ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,43$ ),

У хворих на ПсА виявлено наявність ендотеліальної дисфункції ЕД у 75,3 % випадків, а також у 100 % в разі наявності супутньої АГ. При дослідженні вазорегулюючої здатності ендотелію встановлено, що рівень ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пацієнтів з ПсА достовірно відрізнявся порівняно з групою контролю –  $(9,07 \pm 0,19)$  % проти  $(13,11 \pm 0,25)$  % відповідно,  $p < 0,001$ ). Отримані дані також засвідчили, що достовірні відмінності серед пацієнтів з нормальною та порушеною ЕЗВД спостерігались за рівнем показників ліпідного обміну та ендогенних тіолів (гомоцистеїн,  $H_2S$ ), значеннями ТКІМ та САТ і ДАТ, показниками активності запального процесу.

Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) продемонструвало достовірну  $((7,15 \pm 0,27) \cdot 10^4/\text{л}$  і  $(4,05 \pm 0,11) \cdot 10^4/\text{л}$  відповідно,  $p < 0,001$ ) різницю між пацієнтами з ПсА і здоровими особами та дозволило встановити його підвищення у 94,93 % випадків з достовірно визначеною ЕД, що допускає розглядати даний показник як надійний неінвазивний метод у діагностичному процесі дисфункції ендотелію. Вивчення місця факторів СС ризику у виникненні ЕД вказало на прямі взаємозв'язки, що підтверджують достовірні дані кореляційного аналізу, між рівнями ЦЕК і ЛПНЩ ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ), індексом атерогенності (ІА) ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), загального холестерину (ЗХ) ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ), гомоцистеїном ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані відомості підтверджують припущення про взаємообтяження тривалого хронічного запалення, дисліпідемій (ДЛ) та дисфункції ендотелію та узгоджуються з даними наукової літератури

Встановлено, що порушення здатності ендотелію до вазодилатації (за ЕЗВД) суттєво асоціюється з рівнем ЦЕК ( $r = -0,93$ ,  $p < 0,001$ ), тривалістю захворювання ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ), ТКІМ ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,001$ ), віком обстежених хворих ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,001$ ), рівнями ЛПНЩ ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ),  $H_2S$  ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ), СРБ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ) ГЦ ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), значеннями DAPSA ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), САТ ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ) і ДАТ ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), PASI ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ), тригліцерид-глюкозним індексом (TyG) ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ).

Подальший статистичний аналіз із почерговим виключенням статистично незначимих та мультиколенеарних чинників показав, що лише 4 параметри надають значущий вплив на стан ендотелію: тривалість захворювання ( $\beta = -0,389$ ,  $V = -0,128$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $\beta = -0,101$ ,  $V = -0,329$ ,  $p = 0,01$ ), ЦЕК ( $\beta = -0,580$ ,  $V = -0,411$ ,  $p < 0,001$ ) та TyG ( $\beta = 0,168$ ,  $V = 0,875$ ,  $p = 0,008$ ), що після отримання додаткових даних дозволило побудувати рівняння математичної моделі для встановлення зв'язку між дисфункцією ендотелію та її клініко-лабораторними предикторами:

$$\text{ЕЗВД} = 1,01 + (-0,128 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + 2,379 \cdot (\text{TyG}) + (-0,411 \cdot (\text{ЦЕК})) = 1,01 - (0,128 \cdot \text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + (2,379 \cdot \text{TyG}) - (0,411 \cdot (\text{ЦЕК})).$$

Констатовано, що у пацієнтів з ПсА ризик розвитку неблагоприємних СС подій становив ( $6,46 \pm 0,36$ ) %, що в 7,7 рази перевищує середній ризик у контрольній групі ( $(0,84 \pm 0,11)$  %,  $p < 0,001$ ). Крім того, співвідношення шансів (OR) вказує на те, що пацієнти з ПсА мають більший ризик СС захворювань порівняно з контрольною групою. Зокрема, OR для проміжного ризику ( $>10$  %) становить 3,4, що вказує на те, що пацієнти з ПсА в 3,4 рази частіше мають середній ризик СС недуг порівняно із здоровою популяцією. Також достовірно відрізнявся вказаний показник залежно від вазодилатуючої здатності ендотелію, що підтверджує роль його дисфункції у розвитку кардіоваскулярних недуг у вказаній когорті пацієнтів. Цілковитою закономірною

різницю виявлено за показником СС ризику між пацієнтами в залежності від наявності АГ та відповідно з нормальними значеннями АГ ( $(9,72 \pm 0,45) \%$  і  $(4,27 \pm 0,25) \%$ ,  $p < 0,001$ ).

Проведений множинний регресійний аналіз дозволив встановити, що з поміж множинних факторів найбільш значущий вплив мають тривалість недуги ( $\beta$  0.5; OR 1.65,  $p < 0.001$ ) та активність захворювання, за DAPSA ( $\beta$  0.09; OR 1.09,  $p < 0.001$ ).

З метою прогнозування ймовірності розвитку АГ у хворих на ПсА проведено бінарний логістичний аналіз, за результатами якого побудовано логістичну функцію наступного порядку:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ де } z = 0,607 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,082 \cdot (\text{ІА}) + 0,367 \cdot (\text{H}_2\text{S/Hcy}) - 0,113 \cdot (\text{ЕЗВД}) - 13,835$$

Як видно з отриманих результатів, з поміж множинних факторів розвитку АГ, найбільш значущими виявились такі, як тривалість недуги, індекс атерогенності, оказник ліпідного обміну та співвідношення гідроген сульфїду до гомоцистеїну ( $\text{H}_2\text{S/Hcy}$  ratio), показник сірковмісного обміну, а також стан вазодилатуючої функції ендотелію.

Встановлено, що відсутність специфічної корекції ЕЗВД на фоні отримання стандартної терапії не впливало на динаміку її кількісних показників. Доведено, що призначення препарату зофенаприлу у пацієнтів з ПсА та АГ, сприяло не тільки нормалізації АТ у всіх обстежуваних пацієнтів, а й сприяло покращенню вазодилатуючої здатності ендотелію на 21,9 %. Застосування розувастатину сприяло нормалізації ліпідного профілю аналогічно до стандартного протокольного лікування (аторвастатин), проте виявлено достовірну різницю за зростанням ЕЗВД на 16,1 % ( $p < 0.001$ ). Модифіковане лікування зофенаприлом та розувастатином у осіб з поєднаною АГ і ДЛ проявляло значне покращення здатності ендотелію до вазодилатації та контроль АТ (нормалізацію ЕЗВД виявлено у 23,5 %, причому середній показник зріс на  $(29,8 \pm 1,1) \%$  ( $p < 0.001$ )).

Також проведене лікування внесло корективу в обмін сульфгідрильних сполук. Зокрема така тенденція спостерігалась при застосуванні донатора SH-груп – зофенаприлу: нормалізація рівнів  $H_2S$  та ГЦ виявлена у 19 (67,9 %) пацієнтів з 28, що демонстрували дані порушення і власне отримували модифіковану терапію. Аналіз рівнів гідроген сульфід, ГЦ та їхнього співвідношення ( $H_2S/Hcy$ ) до та після лікування, дозволив виявити достовірну різницю ( $p < 0,001$ ) між пацієнтами I-Б та II-Б і I-Б та III груп за показниками, що вивчались.

*Наукова новизна одержаних результатів.* У дослідженні вперше розглянуто особливості перебігу псоріатичного артриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією, вперше в Україні проведено оцінку індексу коморбідності за допомогою новітнього специфічного інструменту – PsACI, продемонстровано взаємозв'язки між тривалістю, активністю і важкістю псоріатичного артриту, виникненням серцево-судинного ризику та розвитком артеріальної гіпертензії. Доповнено дані щодо оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на псоріатичний артрит за шкалою QRISK®3 та вперше визначено ключові чинники, що сприяють його появі і прогресуванню.

Вперше отримано та проаналізовано ретроспективні дані щодо перебігу COVID-19 у хворих даної когорти, які констатували наявність легкого перебігу у 12 (19,7 %) пацієнтів, середньо тяжкого – у 32 (52,5 %) і тяжкого – у 20 (20,6 %).

В роботі перше проведено всебічну оцінку стану ендотелію у пацієнтів із псоріатичним артритом в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Одержано нові наукові відомості стосовно наявності порушень здатності ендотелію до вазодилатації, причому встановлено, що вираженість ендотеліальної дисфункції взаємопов'язана з високим рівнем активності запального процесу, дисліпідемії та більшою тривалістю перебігу недуги.

Успішно реалізовано подальше вивчення положення про вплив дисфункції ендотелію, порушення обміну сірковмісних сполук, що містять

сульфгідрильну групу (SH<sup>-</sup>), зокрема таких як гомоцистеїн і новітній газотрансмітер – гідроген сульфід, у розвитку артеріальної гіпертензії в осіб із псоріатичним артритом. Вперше в Україні запропоновано прогностичну модель ймовірності розвитку артеріальної гіпертензії в даній когорті пацієнтів, а також вперше запропоновано й обґрунтовано модифіковані схеми лікування артеріальної гіпертензії у хворих на псоріатичний артрит та корекції ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії у даної когорти осіб.

*Практичне значення одержаних результатів.* Згідно з отриманими результатами сформовано ключові предиктори розвитку серцево-судинного ризику у пацієнтів із псоріатичним артритом, до яких увійшли тривалість та активність основного захворювання. Доведено вплив порушення ліпідного обміну та наявності запального процесу за умов тривалого перебігу псоріатичного артриту на стан ендотелію і розвиток артеріальної гіпертензії за умов порушеного обміну ендогенних тіолів.

Висунуто пропозицію щодо впровадження лабораторно-діагностичного комплексу обстеження пацієнтів із псоріатичним артритом, котрий дозволяє виявити осіб з порушеною функцією ендотелію та кардіоваскулярним ризиком на ранніх стадіях. Розроблено математичні моделі для оцінки ймовірності виникнення артеріальної гіпертензії та прогнозованих показників вазодилатуючої здатності ендотелію.

Проведено тестування модифікованого методу лікування і доведено, що у пацієнтів з наявною супутньою артеріальною гіпертензією застосування зофенаприлу в терапевтичних дозах дозволяє отримати виражений гіпотензивний ефект і суттєво впливає на покращення функціональної здатності ендотелію до вазодилатації. Застосування розувастатину у пацієнтів з дисліпідемією не тільки дозволяє досягти нормалізації відповідних показників, але й отримати позитивний плейотропний ефект у вигляді впливу на стан ендотелію.



*Ключові слова:* псоріатичний артрит, псоріатична артропатія, артрит, спондилоартрит, ендотеліальна дисфункція, ендотелійзалежна вазодилатація, циркулюючі ендотеліальні клітини, дисліпідемія, серцево-судинний ризик, розувастатин, зофенаприл, гомоцистеїн, гідроген сульфід.

## ANNOTATION

*Bilukha A. V.* Early diagnosis, prevention, and optimization of treatment tactics for cardiovascular pathology in patients with psoriatic arthritis. – Qualifying scientific work by right of manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation focuses on the study of the urgent issues in contemporary medical science, specifically addressing the development of cardiovascular (CV) diseases in patients with psoriatic arthritis (PsA). It explores the role of the systemic inflammatory process and its interrelations in the onset of arterial hypertension (AH), endothelial dysfunction (ED), the development of hyperhomocysteinemia (HHcy), and dyslipidemia (DL).

The work entails a theoretical analysis and proposes a novel approach to addressing a current scientific challenge in the field of clinical medicine, particularly in the domains of internal medicine and rheumatology. This approach aims to enhance the efficiency of diagnosing CV pathology and optimize the diagnosis and treatment of PsA patients by studying the role of the systemic inflammatory process in the development of ED, DL, CV risk, AH, stratification of factors contributing to its occurrence, and justifying the appropriateness of

employing rosuvastatin and the angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) – zofenapril in comprehensive treatment.

Ninety-seven patients (60 males and 37 females) with Psoriatic Arthritis (PsA) undergoing inpatient treatment in the rheumatology department of Ternopil Regional Hospital were examined during the period from 2019 to 2022. The predominant age categories, encompassing over 80 % of the patients, were the cohorts aged 30-39 and 40-49 years, with an average disease duration of  $(15.38 \pm 0.55)$  years.

The disease course in this patient cohort was characterized by a prevalence of II (49.5 %) and III (31.9 %) degrees of activity (according to DAPSA). Significant differences were observed among patients depending on the disease activity level, particularly in terms of atherogenic lipids – high-density lipoproteins (HDL) and low-density lipoproteins (LDL), and intima-media complex thickness (IMT). These patients exhibited significantly higher values of total cholesterol (TC), LDL cholesterol, indicating their interrelated associations. When establishing the relationship between clinical and laboratory parameters of the disease and the DAPSA index, important connections were identified. Notably, there were mutual influences found between inflammatory process indicators, including C-reactive protein (CRP) ( $r = 0.79, p < 0.001$ ) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $r = 0.71, p < 0.001$ ), the number of affected joints ( $r = 0.74, p < 0.001$ ), severity and extent of skin psoriasis (according to PASI,  $r = 0.72, p < 0.001$ ), and the level of pain perception on the visual analog scale (VAS) ( $r = 0.71, p < 0.001$ ).

Analysis of comorbidity profile revealed that cardiovascular pathology was observed in 50.5 % of cases (with hypertension detected in 40.2 %), endocrine disorders in 30.9 %, psychological disorders in 29.9 %, gastroenterological diseases in 24.7 %, neurological disorders in 20.6%, pulmonary diseases in 10.3 %, hematological disorders in 9.3%, and ophthalmological diseases in 5.2 %.

The application of the highly specific Psoriatic Arthritis Comorbidity Index (PsACI) allowed determining an average score of  $(6.33 \pm 0.29)$  points (95 % CI

0.5-12.5) and identifying that 56.7 % of patients had an increased risk of developing associated conditions, facilitating the recognition of patients at an elevated risk of 10-year mortality.

It was established that an increase in the comorbidity index was associated with disease activity (DAPSA) ( $p < 0.001$ ,  $r_s = 0.752$ ), severity of skin involvement (PASI) ( $p < 0.001$ ,  $r_s = 0.551$ ), functional impairment (HAQ-DI) ( $p < 0.001$ ,  $r_s = 0.475$ ), and quality of life in PsA patients (PsAID) ( $p < 0.001$ ,  $r_s = 0.432$ ).

In patients with PsA, the presence of ED was detected in 75.3 % of cases and reached 100 % in the presence of concomitant AH. The study of endothelial vasoregulatory function revealed a significant difference in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) levels in PsA patients compared to the control group –  $(9.07 \pm 0.19)$  % versus  $(13.11 \pm 0.25)$  %, respectively,  $p < 0.001$ . The data also indicated significant differences between patients with normal and impaired EDVD levels in lipid metabolism indicators, endogenous thiols (homocysteine,  $H_2S$ ), levels of TC, and HDL, as well as inflammatory process activity indicators.

The determination of the level of circulating endothelial cells (CEC) demonstrated a significant difference ( $7.15 \pm 0.27$  and  $4.05 \pm 0.11$ , respectively,  $p < 0.001$ ) between PsA patients and healthy individuals, allowing for its increase in 94.93 % of cases with reliably determined ED, suggesting this indicator as a reliable non-invasive method in the diagnostic process of endothelial dysfunction. The study of the place of CV risk factors in the occurrence of ED indicated direct correlations, confirming reliable correlation analysis data between CEC levels and LDL ( $r = 0.69$ ,  $p < 0.001$ ), atherogenic index (AI) ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$ ), HDL ( $r = -0.61$ ,  $p < 0.001$ ), TC ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.001$ ), homocysteine (Hcy) ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ). The obtained information supports the assumption of the mutual burden of chronic inflammation, dyslipidemia (DL), and endothelial dysfunction, aligning with the scientific literature data.

It was established that the impairment of endothelial ability for vasodilation significantly associates with the level of CEC ( $r = -0.93$ ,  $p < 0.001$ ), the duration of

the disease ( $r = -0.82$ ,  $p < 0.001$ ), TC ( $r = -0.78$ ,  $p < 0.001$ ), the age of examined patients ( $r = -0.75$ ,  $p < 0.001$ ), levels of LDL ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.001$ ), H<sub>2</sub>S ( $r = -0.68$ ,  $p < 0.001$ ), HDL ( $r = 0.66$ ,  $p < 0.001$ ), CRP ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.001$ ), glucose (GLC) ( $r = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) values ( $r = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ), triglyceride-glucose index (TyG) ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ).

Further statistical analysis with sequential exclusion of statistically insignificant and multicollinear factors showed that only 4 parameters have a significant impact on the endothelial state: disease duration ( $\beta = -0.389$ ,  $B = -0.128$ ,  $p < 0.001$ ), HDL ( $\beta = -0.101$ ,  $B = -0.329$ ,  $p = 0.01$ ), CEC ( $\beta = -0.580$ ,  $B = -0.411$ ,  $p < 0.001$ ), and TyG ( $\beta = 0.168$ ,  $B = 0.875$ ,  $p = 0.008$ ). After obtaining additional data, it allowed constructing a mathematical model equation to establish the relationship between endothelial dysfunction and its clinical-laboratory predictors:

$$\begin{aligned} \text{EDVD} = & 1.01 + (-0.128 \cdot \text{Disease duration}) + 1.446 \cdot (\text{HDL}) + 2.379 \cdot (\text{TyG}) \\ & + (-0.411 \cdot \text{CEC}) = 1.01 - (0.128 \cdot \text{Disease duration}) + 1.446 \cdot (\text{HDL}) + \\ & (2.379 \cdot \text{TyG}) - (0.411 \cdot \text{CEC}). \end{aligned}$$

It was noted that in PsA patients, the risk of adverse CV events was  $(6.46 \pm 0.36)$  %, which is 7.7 times higher than the average risk in the control group  $((0.84 \pm 0.11)$  %,  $p < 0.001$ ). Additionally, the odds ratio (OR) indicates that PsA patients have a higher risk of cardiovascular diseases compared to the control group. In particular, the OR for intermediate risk ( $>10$  %) is 3.4, indicating that PsA patients are 3.4 times more likely to have average cardiovascular risk compared to the healthy population. The indicated parameter also significantly differed depending on the endothelial vasodilatory function, confirming its role in the development of cardiovascular diseases in this cohort of patients. A significant difference in the cardiovascular risk indicator was also found between patients depending on the presence of AH  $((9.72 \pm 0.45)$  %) and with normal blood pressure  $(4.27 \pm 0.25)$  %, respectively,  $p < 0.001$ ).

Conducted multiple regression analysis allowed establishing that among multiple factors, the most significant influences are disease duration ( $\beta$  0.5; OR 1.65,  $p < 0.001$ ) and disease activity according to DAPSA ( $\beta$  0.09; OR 1.09,  $p < 0.001$ ).

For the purpose of predicting the probability of developing AH in PsA patients, binary logistic analysis was performed, based on which a logistic function of the next order was built:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ where } z = 0.607 \cdot (\text{Disease duration}) + 1.082 \cdot (\text{AI}) + 0.367 \cdot (\text{H}_2\text{S}/\text{Hcy}) - 0.113 \cdot (\text{EDVD}) - 13.835.$$

As seen from the obtained results, among the multiple factors of AH development, the most significant ones were found to be disease duration, atherogenic index, lipid metabolism indicator, and the hydrogen sulfide to Hcy ratio (H<sub>2</sub>S/Hcy ratio), a sulfur exchange indicator, as well as endothelial vasodilatory function.

It was established that the lack of specific correction of ED on the background of receiving standard therapy did not affect the dynamics of its quantitative indicators. It was proven that the prescription of zofenapril in PsA patients with AH not only normalized blood pressure in all examined patients but also contributed to a 21.9 % improvement in endothelial vasodilatory function. The use of rosuvastatin led to the normalization of lipid profile similar to standard protocol treatment (atorvastatin), however, a significant difference was found in the increase in EDVD by 16.1 % ( $p < 0.001$ ). Modified treatment with zofenapril and rosuvastatin in individuals with combined AH and DL showed significant improvement in endothelial vasodilatory function and blood pressure control (EDVD normalization was found in 23.5%, with the average indicator increasing by  $(29.8 \pm 1.1) \%$  ( $p < 0.001$ )).

Additionally, the treatment made corrections in the sulfhydryl compound exchange. In particular, this trend was observed with the use of the SH-group donor, zofenapril: normalization of H<sub>2</sub>S and Hcy levels was found in 19 (67.9 %)

out of 28 patients who showed these disorders and received modified therapy. The analysis of hydrogen sulfide, Hcy levels, and their ratio ( $H_2S/Hcy$ ) before and after treatment allowed finding a significant difference ( $p < 0.001$ ) between patients of I-B and II-B and I-B and III groups for the studied indicators.

*Scientific novelty of the obtained results.* The study, for the first time, examined the features of the course of psoriatic arthritis in combination with arterial hypertension. For the first time in Ukraine, the evaluation of the comorbidity index was conducted using the latest specific tool – PsACI. The research demonstrated the interconnections between the duration, activity, and severity of psoriatic arthritis, the occurrence of cardiovascular risk, and the development of arterial hypertension. Additional data on the assessment of cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis using the QRISK®3 scale were presented, and key factors contributing to its onset and progression were identified for the first time.

Retrospective data on the course of COVID-19 in patients of this cohort were obtained and analyzed for the first time. It was observed that 19.7 % of patients had a mild course, 52.5 % had a moderately severe course, and 20.6 % had a severe course.

The study provided a comprehensive assessment of endothelial function in patients with psoriatic arthritis in combination with arterial hypertension. New scientific information was obtained regarding the presence of endothelial dysfunction, and it was established that the severity of endothelial dysfunction is interrelated with a high level of inflammatory process activity, dyslipidemia, and a longer duration of the disease.

Further research successfully investigated the role of endothelial dysfunction, disturbances in the exchange of sulfur-containing compounds containing a thiol group ( $SH^-$ ), such as Hcy and the novel gasotransmitter – hydrogen sulfide, in the development of arterial hypertension in individuals with psoriatic arthritis. A prognostic model for the probability of developing arterial

hypertension in this patient cohort was proposed for the first time in Ukraine. Additionally, modified treatment schemes for arterial hypertension in patients with psoriatic arthritis and correction of endothelial dysfunction and dyslipidemia in this cohort were proposed and substantiated for the first time.

*Practical significance of the obtained results.* Key predictors of cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis were identified, including the duration and activity of the underlying disease. The impact of lipid metabolism disorders and the presence of an inflammatory process in conditions of prolonged psoriatic arthritis on endothelial function and the development of arterial hypertension in the context of disrupted exchange of endogenous thiols were demonstrated.

A proposal was made for the implementation of a laboratory-diagnostic complex for the examination of patients with psoriatic arthritis, allowing the identification of individuals with impaired endothelial function and cardiovascular risk at early stages. Mathematical models were developed to assess the probability of developing arterial hypertension and predicted indicators of EDVD.

Testing of the modified treatment method demonstrated that the use of zofenapril in therapeutic doses in patients with concomitant arterial hypertension allows achieving a pronounced hypotensive effect and significantly influences the improvement of endothelial function for vasodilation. The use of rosuvastatin in patients with dyslipidemia not only allows normalization of the relevant indicators but also has a positive pleiotropic effect on endothelial function.

*Keywords:* psoriatic arthritis, psoriatic arthropathy, arthritis, spondyloarthritis, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilation, circulating endothelial cells, dyslipidemia, cardiovascular risk, rosuvastatin, zofenapril, homocysteine, hydrogen sulfide

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023;3(93):40-46. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.93.18212

2. Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4-11. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-01

3. Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1(53):168-75. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13390

4. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B, Hrymalyuk O, Smiyan V. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів із псоріатичним артритом. Family medicine. European practices. 2022;1-2(99-100):43-47. DOI: 10.30841/2307-5112.1-2.2022.260503

5. Smiyan SI, Bilukha AV, Koshak BO. Modern determinants of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis: relation to disease activity and severity. Egyptian Rheumatologist. 2024;46:1-5. DOI: 10.1016/j.ejr.2023.11.001 **SCOPUS** Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111011642300090X>

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Білуха АВ. Визначення серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу



студентів та молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 8.

7. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B. POS1065 Circulating Endothelial Cells as a Marker of Cardiovascular Diseases in Patients with Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(1):811.

8. Smiyan S, Bilukha A. AB0567 Using Q-RISK Scale for Checking Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;1320-1.

9. Білуха АВ. Стан вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. В: Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021; 2021 квіт. 15-16; Запоріжжя. – Запоріжжя: ЗДМУ; 2021. с. 87.

10. Білуха АВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 7.

11. Білуха АВ. Фактори серцево-судинного ризику у пацієнтів з псоріатичним артритом. В: Матеріали XVI всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини, 2022 листоп. 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022. с. 21-22.

## ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	20
Вступ	22
Розділ 1 Сучасний стан проблеми псоріатичного артриту (огляд літератури)	31
1.1 Загальний огляд та клініко-анамнестичні особливості псоріатичного артриту	31
1.2 Профіль коморбідної патології у пацієнтів з псоріатичним артритом.	39
1.3 Серцево-судинні захворювання та їх ключові фактори ризику у хворих псоріатичним артритом	44
1.4 Основні механізми порушення сірковмісного (тіолового) обміну при псоріатичному артриті	49
1.5 Розвиток ендотеліальної дисфункції при псоріатичному артриті	52
1.6 Сучасні теоретичні та практичні аспекти корекції дисфункції ендотелію та гіпергомоцистеїнемії	56
Розділ 2 Матеріали і методи досліджень	74
2.1 Методи дослідження	74
2.1.1 Загально-клінічне обстеження пацієнтів	75
2.1.2 Оцінка активності псоріатичного артриту та тяжкості ураження шкірного процесу	77
2.1.3 Оцінка серцево-судинного ризику	78
2.1.4 Визначення інсулінорезистентності	80
2.1.5 Оцінка профілю коморбідної патології	81
2.1.6 Визначення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії	82
2.1.7 Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію	82

2.1.8	Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин у периферичній крові	84
2.1.9	Визначення вмісту гомоцистину та гідроген сульфід	84
2.2	Дизайн дослідження	85
2.3	Методи лікування хворих	87
2.4	Оцінка ефективності проведеної терапії	89
2.5	Статистичний аналіз	89
Розділ 3 Клінічна характеристика та аналіз результатів лабораторно-біохімічних та інструментальних досліджень хворих на псоріатичний артрит		
		92
Розділ 4 Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію, серцево-судинного ризику в пацієнтів із псоріатичним артритом		
		104
4.1	Маркери пошкодження ендотелію у хворих на псоріатичний артрит	112
4.2	Встановлення предикторів розвитку та прогностичної моделі виникнення дисфункції ендотелію	114
4.3	Визначення ключових факторів серцево-судинного ризику та їх порогових значень	121
4.4	Створення моделі прогнозування ймовірності розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на псоріатичний артрит	125
Розділ 5 Оцінка ефективності корекції ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та гіпергомоцистеїнемії у хворих на псоріатичний артрит та артеріальну гіпертензію		
		131
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження		
		140
Висновки		
		149
Практичні рекомендації		
		152
Список використаних джерел		
		153
Додатки		
		191

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія  
АС – анкілозивний спондилоартрит  
АТ – артеріальний тиск  
БРА – блокатор рецепторів ангіотензину  
ВАШ – візуальна аналогова шкала  
ГКС – глюкокортикостероїди  
ГЦ – гомоцистеїн  
ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
ДЛ – дисліпідемія  
ЕД – ендотеліальна дисфункція  
ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація  
ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація  
ЗХ – загальний холестерин  
ІА – індекс атерогенності  
ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності  
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності  
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності  
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати  
ПсА – псоріатичний артрит  
РА – ревматоїдний артрит  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СРБ – С-реактивний білок

СС – серцево-судинний

ТГ – тригліцериди

ТКІМ – товщина комплексу інтима-медіа

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа

ХМТ – хворобомодифікуюча терапія

ХМАРП – хворобомодифікуючі антиревматичні препарати

ЦД – цукровий діабет

ЦЕК – циркулюючі ендотеліальні клітини

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ACR – American College of Rheumatology

DAPSA – the disease activity index for psoriatic arthritis

eNOS – ендотеліальна NO-синтетаза

ET-1 – ендотелін-1

EULAR – The European League Against Rheumatism

FDA – Food and Drug Administration

HAQ-DI – функціональні порушення

HLA – головний комплекс гістосумісності людини

ICAM-1 – міжклітинна молекула адгезії-1

IL – інтерлейкін

NF- $\kappa$ B – транскрипційний ядерний фактор «каппа-бі»

NO – оксид азоту

PASI – the psoriasis area severity index

PsACI – psoriatic arthritis comorbidity index

PsAID – psoriatic arthritis impact of disease

TyG – тригліцерид-глюкозний індекс

VCAM-1 – судинна молекула адгезії-1

VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Псоріатичний артрит (ПсА) – хронічне запальне захворювання суглобів, що, як повідомляє М. А. Станіслівчук та співавт. (2018 р.), розвивається у близько 30 % хворих із псоріазом і у більшості випадків клінічно маніфестує периферичним артритом, дактилітом, ентезитом, спондилітом та згідно з рекомендаціями EULAR є гетерогенним та потенційно тяжким захворюванням, лікування якого потребує мультидисциплінарного підходу [1-3].

Відомо, що окрім залучення до патологічного процесу шкіри та суглобів, у даних хворих також виявляється підвищений ризик виникнення клінічних і субклінічних серцево-легеневих захворювань, а смертність серед них в 1,28 рази вище популяційного рівня і в більшості випадків зумовлена серцево-судинною (СС) патологією [4-5].

Аналізуючи профіль коморбідності серед пацієнтів із псоріатичною артропатією, більшість авторів відмічають також асоціацію останньої з вищою поширеністю дисліпідемій (ДЛ), цукрового діабету 2 типу, ожиріння та метаболічного синдрому порівняно як із загальною популяцією, так і з іншими пацієнтами ревматологічного профілю [6-9].

Нещодавно у своєму дослідженні Л. В. Хіміон та співавт. (2020) підтвердили існуючі дані, що наявність хронічного системного запалення є вагомим предиктором розвитку кардіоваскулярних захворювань внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), а в подальшому – атеросклерозу, атеротромбозу, ремоделювання судинної стінки та міокарда [10-11], що і є, відповідно, основною причиною значно вищих від загально популяційних випадків несприятливих загрозливих для життя станів [12-13]. Також встановлено, що дисфункція ендотелію і запалення, ініціюючи розвиток атеросклерозу, корелюють з перебігом основної недуги та інсулінорезистентністю, на що вказують дослідження, проведені

F. C. A. Babalic [14], M. I. Марущак та співавт. [15]. Це дає можливість розглядати дисфункцію ендотелію, як один з ключових факторів, що сприяють розвитку та прогресування патології кардіоваскулярної системи серед хворих на аутоімунні запальні захворювання.

Американська асоціація кардіологів (American Heart Association) в своїх останніх рекомендаціях підтвердила, що легкий і тяжкий перебіги псоріазу (включаючи і ПсА) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інфаркту міокарда [16], а Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology) у своїх рекомендаціях щодо менеджменту аутоімунних захворювань пропонують використання множника 1,5 при обрахунку серцево-судинного ризику при даних недугах, зокрема таких як ПсА, у класі IIb рівня [17].

Відомості щодо взаємозв'язку дисфункції ендотелію та артеріальної гіпертензії (АГ) до цього часу залишаються неоднозначними. З одного боку, роль ендотелію в регуляції судинного тонуусу не викликає сумнівів і дозволяє припустити його роль у патогенезі гіпертонії, в іншому аспекті, АГ, посилюючи прогресування окислювального стресу, є однією з ланок патогенезу самої ЕД [18-19]. Як відзначає у своїх наукових працях Л. В. Левицька, складність визначення впливу гіпертонії на ендотеліальну функцію полягає також і в тому, що в основній кількості випадків хворі на АГ мають низку чинників кардіоваскулярного ризику, які безпосередньо можуть впливати і на стан ендотелію в цілому [20].

Ще однією з сучасних складових чинників СС ризику серед хворих ревматологічного профілю, який активно дискутується в сучасній літературі та має безпосередній вплив на стан ендотелію є порушення сірковмісного обміну, зокрема підвищення рівня гідроген сульфіді та гіпергомоцистемія (ГГЦ) [21]. Як відзначають у своїх працях Qin Yang [22], І.Я. Криницька та співавт. [23], підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ) порушує нормальну продукцію оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами, знижує його

біодоступність та індукує ключовий фермент – iNOS. Це призводить до дисфункції ДНК, проліферації гладком'язових клітин, підвищення оксидативного стресу, зниження активності глутатіонпероксидази, індукції запалення судинної стінки, активації тромбоцитів і, як наслідок, – зниження еластичності судинної стінки. Все це сприяє накопиченню в мембранах клітин і міжклітинному просторі ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також зменшенню синтезу сірковмісних глікозаміногліканів. Як повідомляють науковці, в тому числі М. А. Станіславчук та співавт., окиснені ліпіди, які стимулюють експресію прозапальних цитокінів та безпосередньо інактивують NO, призводять до втрати судинами еластичності, що знижує їхню здатність до вазодилатації [24-26].

Згідно із сучасними уявленнями, дисфункція ендотелію – це патологічний стан, викликаний дисбалансом вазоконстрикторів та вазодилататорів, що веде до порушення основних його функцій [27-28]. Попри те, що відомі основні ключові патогенетичні механізми, сучасні методи визначення стану та оцінки функцій ендотелію є досить трудомісткими (судинний ендотеліальний фактор росту), або вимагають застосування спеціальних і надзвичайно дорогих реагентів (ICAM-1 та VCAM-1, VEGF, ендотелін-1), що суттєво ускладнює їх використання в практичній роботі спеціаліста.

Незважаючи на важливі патогенетичні аспекти ЕД та кардіоваскулярних недуг, колосальний інтерес лікарів-ревматологів і терапевтів до ПсА та інших спондилоартропатій, за умов відкриття нових імунобіологічних середників для лікування даних недуг, існують лише обмежені дослідження, котрі приділяють увагу розвитку АГ, виникненню ДЛ та дисфункції ендотелію у пацієнтів з ПсА. Поширеність ЕД, взаємозв'язок між активністю системного запалення та ГГЦ, а також важливість цього



порушення в розвитку патології СС системи та його вплив на прогноз життя у хворих на псоріатичну артропатію залишаються невизначеними.

Саме тому, беручи до уваги не тільки різноманітність згаданих патофізіологічних чинників, а й обмежене діагностичне значення при їх ізольованому вимірі, розробка надійної моделі діагностики та корекції дисфункції ендотелію із застосуванням їх у клінічних умовах ставить одне з найважливіших завдань перед науковим світом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України: «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держреєстрації 0118U000361). Автор є виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи за темою дисертаційного дослідження.

**Мета дослідження:** розробити ефективну стратегію для оптимізації ранньої діагностики та превентивного лікування серцево-судинних захворювань у хворих із псоріатичним артритом.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати клініко-лабораторні особливості перебігу ПсА в залежності від ступеня активності недуги.
2. Оцінити індекс коморбідності та СС ризик у пацієнтів з ПсА в залежності від клініко-лабораторних характеристик основної недуги.
3. Провести комплексний аналіз стану ендотелію у пацієнтів з ПсА за умов різних клініко-лабораторних параметрів.
4. Визначити ключові фактори розвитку дисфункції ендотелію, серцево-судинного ризику та АГ шляхом побудови прогностичних моделей.
5. Оцінити ефективність стандартної та модифікованої терапії, з включенням до схеми лікування ІАПФ – зофенаприлу та гіполіпідемічного

препарату – розувастатину з метою корекції дисфункції ендотелію, дисліпідемії та гіпертонії у пацієнтів з ПсА.

*Об'єкт дослідження* – псоріатичний артрит та серцево-судинна патологія.

*Предмет дослідження* – клінічні та лабораторні характеристики коморбідного перебігу ПсА та кардіоваскулярних захворювань, артеріальної гіпертензії, показники ліпідного та сірковмісного обміну, функціональний стан ендотелію, результативність медикаментозних методів корекції ендотеліальної дисфункції в процесі терапії.

*Методи дослідження:* антропометричні (індекс маси тіла (ІМТ)); клінічні (симптоми та синдроми перебігу недуги, кардіоваскулярний ризик (за QRISK®3), оцінка активності недуги (за DAPSA), тяжкості перебігу шкірного псоріазу (за PASI); функціональних порушень (за HAQ-DI), якості життя (за SF-36)); біохімічні (показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди (ТГ), тригліцерид-глюкозний індекс (TyG)), показники сірковмісного (тіолового) обміну ( $H_2S$ , ГЦ та індекс їхнього співвідношення:  $H_2S/Hcy$ ), рівні циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК)), гострофазових та запальних показників (СРБ та ШОЕ); інструментальні (рентгенологічне, ехокардіографічне, ультразвукове (УЗД), магнітно-резонансне (МРТ) обстеження), математико-статистичні, прогностичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дослідженні вперше розглянуто особливості перебігу псоріатичного артриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією, вперше в Україні проведено оцінку індексу коморбідності за допомогою новітнього специфічного інструменту – PsACI, продемонстровано взаємозв'язки між тривалістю, активністю і важкістю псоріатичного артриту, виникненням серцево-судинного ризику та розвитком артеріальної гіпертензії. Доповнено дані щодо оцінки кардіоваскулярного

ризика у хворих на псоріатичний артрит за шкалою QRISK®3 та вперше визначено ключові чинники, що сприяють його появі і прогресуванню.

Вперше отримано та проаналізовано ретроспективні дані щодо перебігу COVID-19 у хворих даної когорти, які констатували наявність легкого перебігу у 12 (19,7 %) пацієнтів, середньо тяжкого – у 32 (52,5 %) і тяжкого – у 20 (20,6 %).

В роботі перше проведено всебічну оцінку стану ендотелію у пацієнтів із псоріатичним артритом в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Одержано нові наукові відомості стосовно наявності порушень здатності ендотелію до вазодилатації, причому встановлено, що вираженість ендотеліальної дисфункції взаємопов'язана з високим рівнем активності запального процесу, дисліпідемії та більшою тривалістю перебігу недуги.

Успішно реалізовано подальше вивчення положення про вплив дисфункції ендотелію, порушення обміну сірковмісних сполук, що містять сульфгідрильну групу (SH<sup>-</sup>), зокрема таких як гомоцистеїн і новітній газотрансмітер – гідроген сульфід, у розвитку артеріальної гіпертензії в осіб із псоріатичним артритом. Вперше в Україні запропоновано прогностичну модель ймовірності розвитку артеріальної гіпертензії в даній когорті пацієнтів, а також вперше запропоновано й обґрунтовано модифіковані схеми лікування артеріальної гіпертензії у хворих на псоріатичний артрит та корекції ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії у даної когорти осіб.

**Практичне значення одержаних результатів.** Згідно з отриманими результатами сформовано ключові предиктори розвитку серцево-судинного ризику у пацієнтів із псоріатичним артритом, до яких увійшли тривалість та активність основного захворювання. Доведено вплив порушення ліпідного обміну та наявності запального процесу за умов тривалого перебігу псоріатичного артрити на стан ендотелію і розвиток артеріальної гіпертензії за умов порушеного обміну ендогенних тіолів.

Висунуто пропозицію щодо впровадження лабораторно-діагностичного комплексу обстеження пацієнтів із псоріатичним артритом, котрий дозволяє виявити осіб з порушеною функцією ендотелію та кардіоваскулярним ризиком на ранніх стадіях. Розроблено математичні моделі для оцінки ймовірності виникнення артеріальної гіпертензії та прогнозованих показників вазодилатуючої здатності ендотелію.

Проведено тестування модифікованого методу лікування і доведено, що у пацієнтів з наявною супутньою артеріальною гіпертензією застосування зофенаприлу в терапевтичних дозах дозволяє отримати виражений гіпотензивний ефект і суттєво впливає на покращення функціональної здатності ендотелію до вазодилатації. Застосування розувастатину у пацієнтів з дисліпідемією не тільки дозволяє досягти нормалізації відповідних показників, але й отримати позитивний плеїотропний ефект у вигляді впливу на стан ендотелію.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, клінічної імунології та алергології ім. Є. М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є науковою працею здобувачки. Авторка особисто провела патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, сформулювала мету і завдання дослідження, визначила контингент обстежених хворих основної і контрольної груп, обрала методи дослідження, провела клінічні та інструментальні обстеження, створила базу даних і провела їх статистичну

обробку, проаналізувала та узагальнила результати дослідження, сформулювала висновки і практичні рекомендації, написала й оформила усі розділи дисертації.

Авторкою самостійно обґрунтовано актуальність і доцільність проведеного лікування, підготовлено матеріал до друку, забезпечено висвітлення отриманих результатів на наукових конференціях та в періодичних виданнях.

Здобувачка не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. У статтях, написаних в співавторстві, автору належить набір матеріалу, аналіз та обробка даних, написання тексту та підготовка до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження оприлюднено на XXIV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня 2020 р.), XXV міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12–14 квітня 2021 р.), Annual European Congress of Rheumatology (online, 2–5 червня 2021 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 15–16 квітня 2021 р.), 81 всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (online, м. Запоріжжя, 15–16 квітня 2021 р.), XVI всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 р.), X науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 27–28 вересня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (м. Чернівці, 16–17 березня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості

ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 26–27 жовтня 2023 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 4 статі у фахових наукових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, що індексується наукометричною базою Scopus, 6 публікацій у матеріалах з'їздів, конференцій та конгресів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 204 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, шести розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього 344 бібліографічних описів) і додатків. Робота ілюстрована 13 рисунками та 18 таблицями. Список використаних джерел і додатки викладено на 51 сторінці.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Загальний огляд та клініко-анамнестичні особливості розвитку псоріатичного артрити

Псоріаз (ПС) і ПсА – багатофакторні захворювання з генетичною схильністю до їх розвитку та значимим впливом чинників довкілля [2-3, 29]. Серед них розглядаються різноманітні тригерні чинники зокрема такі як: фактори навколишнього середовища, особливості перебігу обмінних процесів, спадковість та наявність супутньої патології різних органів та систем організму (імунної, травної, нервової та ін.) [30-31].

ПС проявляється різноманітними клінічними формами, серед яких, згідно з МКХ-10, виділяють бляшковий або вульгарний; ексудативний; каплевидний типи ПС, а також важкі форми захворювання, до яких відносяться еритродермія, пустульозний ПС та ПсА. Залежно від площі псоріатичного ураження шкіри виділяють локалізований процес (менше 10 %) та поширений процес (більше 10 % відповідно) [29, 31].

Вивчення вікових особливостей захворювання показало, що ПС і ПсА можуть розвиватися у будь-якому віці. Описані випадки виникнення псоріазу як у немовлят, так і у людей похилого віку [28; 32-33]. Проте при дослідженні європеїдних (Норвегія, Великобританія, Іспанія) та азіатських (Китай, Японія, Філіппіни, Тайланд) популяцій виявлено, що ПС розвивається переважно у молодому віці (від 15 до 35 років), тоді як середній вік хворих ПсА варіює в межах 30-55 років [33].

Дані про гендерні особливості ПС і ПсА суперечливі. Є дані, що поширеність ПС серед чоловіків і жінок однакова [34]. Проте окремими авторами виявлено підвищення частоти ПС серед чоловічого населення

Австралії, Індонезії, Данії, Швеції та Китаю, а в США, Норвегії, Німеччині, ПС – навпаки, частіше зустрічається у жіночої когорти популяції [33; 35]. При вивченні ПсА виявлено, що це захворювання частіше зустрічається у чоловіків, що підтверджують неодноразові дослідження європейської популяції [36-37].

ПсА також є захворюванням багатофакторної природи, проте єдиної думки щодо зовнішніх, так і генетично детермінованих факторів ризику розвитку ПС і ПсА, що визначають характер клінічного перебігу захворювання, ініціюють загострення та ускладнення, що впливають на розвиток, на сьогодні не існує. Чинники ризику, здатні спровокувати розвиток і загострення ПС і ПсА умовно можуть бути розділені на екзогенні і ендогенні [2, 29, 33].

Екзогенні фактори, як правило, пов'язані з травмуванням суглобів, місцевою травматизацією шкіри, шкідливими виробничими факторами (електрозварювальники, контактна робота з важкими металами та радіоактивними сполуками), застосуванням медпрепаратів (наприклад деякі антибіотики), палінням, особливо серед осіб жіночої статі та вживанням алкоголю [38].

Асоціація розвитку ПсА з травмуванням суглобів та ушкодженням шкіри (ізоморфна реакція) підтверджується наявністю симптому Кебнера, важливою умовою виникнення якого є травматизація на рівні дерми [39]. Схожий патофізіологічний процес спостерігається і при ПС нігтів, коли підвищення імунореактивності призводить до розвитку запального процесу в суглобах в зв'язку з переходом запального процесу з нігтьової фаланги на ділянку міжфалангових суглобів [40].

До травматизації, що запускає імунологічні механізми, сприяючі виробленню прозапальних цитокінів з подальшим розвитком ПсА, відносяться хірургічні операції на суглобах, забої, опіки, переломи та розтягнення зв'язок [33, 38].



Дані про асоціацію паління з розвитком ПсА суперечливі. Зокрема у одних дослідженнях, зазначено, що тютюновий дим, запускаючи в організмі оксидантний стрес, сприяє розвитку ПС в результаті зміни мікроциркуляції в шкірі, зниженню антиоксидантного захисту організму, вивільненню чинника хемотаксису, що в свою чергу сприяє виробленню медіаторів запалення, і як результат формуванню псоріатичних висипань та ушкодженню опорно-рухового апарату при ПсА [41-43]. Ключовим моментом впливу паління на патогенез ПсА є активація Т-клітин та гіперпродукція прозапальних цитокінів (зокрема TNF - $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8 і IFN- $\gamma$ ) [44].

У інших дослідженнях обговорюється теоретично можлива протективна роль паління в розвитку псоріатичної артропатії, яка пов'язана з пригніченням прозапальних механізмів формування артриту в результаті активації  $\alpha 7$ -нікотинових рецепторів ацетилхоліну [42].

Загальновідомо, що систематичне вживання алкоголю є фактором розвитку ПС та ПсА, що може бути пов'язано з алкогольною інтоксикацією, котра впливає на генералізацію процесу, виникнення ускладнень, та скороченню періоду ремісій у хворих з даною недугою [45].

При вивченні впливу лікарських препаратів на формування псоріатичних ушкоджень шкіри встановлено, що прийом  $\beta$ -блокаторів, протималарійних засобів, препаратів літію, деяких антибіотиків (зокрема тетрацикліну), асоційований як з розвитком ПС, так і з загостренням існуючого шкірного процесу [46]. Варто також відмітити, що навіть терапія ГКС, котра так часто застосовується саме в лікуванні автоімунних процесів, асоційована з підвищеним ризиком розвитку ПсА саме у хворих з ПС [47].

До найбільш значимих ендогенних предикторів ПсА відносять стрес, психотравмуючі ситуації, психоемоційні та фізичні перенавантаження, високий індекс маси тіла (ІМТ), локалізація шкірних уражень в 3-х різних областях, поширена форма захворювання, з локалізацією псоріатичних

висипань на волосистій частині голови, перианальній області, нігтях, обтяжений спадковий анамнез по ПС або ПсА, вагітність [34, 48].

Нейропептиди (субстанція Р, інтерстиціальний вазоактивний пептид), що синтезуються в організмі при стресі та нервовому перенавантаженні, запускають формування запального процесу в шкірі в результаті дії на кератиноцити [30, 32].

Розташування шкірних псоріатичних висипань на ділянках переважання мікробної флори (волосиста частина голови, нігтьові фаланги, особливо на нижніх кінцівках, перианальні складки) також асоційоване з розвитком артрити, адже бактерійні, грибкові, вірусні агенти, чинячи дію на базальну мембрану дерми, призводять до сенсibiliзації організму через систему Т-супресорів, одночасно стимулюючи гіперпроліферацію кератиноцитів, що призводить до замкнутого кола локального запального процесу [31, 38, 49]. За даними деяких авторів, розвиток ПС асоційований з наявністю осередків хронічної інфекції і колонізацією *C. albicans* і *S. Aureus* [50-51].

Поширення площі ураження при ПС призводить до підвищення системного рівня прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , що грає ключову роль в ушкодженні опорно-рухового апарату у хворих ПсА [31, 38]. Крім того, у міру збільшення поширення ПС на шкірі в псоріатичних бляшках виявляється високий рівень мікробної колонізації, що як вже згадувалось вище, є тригерним чинником розвитку ПсА в результаті активації гіперактивної імунної відповіді [50].

Ожиріння є важливим сприяючим чинником формування ПС у зв'язку з тим, що при зміні ліпідного обміну адипоцити продукують прозапальні цитокіни, які стимулюють формування хронічного запального процесу в шкірі [52-53]. Наявність значно підвищеного ІМТ у осіб з вже наявним ПС не лише ймовірно призводить до розвитку ПсА, але і асоційована з значно нижчою ефективністю біологічної терапії, що пов'язано з підвищенням вироблення хемокінів (у тому числі TNF –  $\alpha$ ) адипоцитами [54].

У одних дослідженнях доведена протективна роль естрогену в розвитку псоріатичних ушкоджень опорно-рухового апарату, що підтверджується фактом більшої поширеності ПсА в ранній післяпологовий та клімактеричний періоди, при яких відмічається підвищення рівня тестостерону в сироватці крові [36, 55], у інших же дослідженнях повідомляється, що вагітність є пусковим чинником розвитку суглобових ушкоджень при ПсА в результаті впливу гормонозалежних механізмів [56-57].

Вік дебюту псоріазу робить вплив на перебіг недуги та її клінічні особливості. Літературні дані про клінічний перебіг захворювання у хворих з раннім і пізнім дебютом ПС досить суперечливі, зокрема у популяції європеоїдів виявлено, що дебют хвороби до 30 років асоційований з обтяженим спадковим анамнезом по ПС (особливо бляшковим типом), залученням до патологічного процесу нігтів, важким і великим ураженням шкіри, рецидивуючим перебігом, негативним психоемоційним станом [30, 33, 55]. У хворих з пізнім початком ПС частіше відзначається долонно-підшовний тип ПС та легкий клінічний перебіг захворювання [58].

Вік дебюту ПсА характеризується рядом не менших особливостей. Так, у європеоїдів ранній дебют ПсА асоційований з тривалим латентним періодом з моменту появи псоріатичних висипань до виявлення суглобового синдрому, обтяженим спадковим анамнезом, важким перебігом ПС та високим індексом ступеня тяжкості (PASI), наявністю високого ІМТ ( $>25$  кг/см<sup>2</sup>), псоріатичною оніхопатією, ентезитами та олігоартритом на відміну від пізнього дебюту захворювання [59-62].

При дебюті ПсА старше 45 років відзначається асоціація з артритом периферичних суглобів та відсутність відмінностей в ступені тяжкості захворювання порівняно з хворими ПсА з раннім дебютом захворювання [55, 63].

Клінічні прояви ПС і ПсА мають ряд особливостей. Так, псоріатичний процес на шкірі представлений мономорфним висипом, що складається з плоских папул різних розмірів, що мають тенденцію до злиття у великі

бляшки рожево-червоного кольору, що характеризуються епідермальною гіперпроліферацією і аберантною диференціацією епідермісу [31, 64]. Основним діагностичним критерієм ПС є триада феноменів: стеаринової плями, термінальної плівки та точкової кровотечі, що спостерігається при знятті «лусочок» [31, 65-66].

Показником тяжкості шкірного процесу при ПС є індекс PASI (Psoriasis area and severity index) – індекс тяжкості ураження, який обраховується з урахуванням розміру ураженої ділянки, вираженості гіперемії, інфільтрації та лущення. Даний показник широко застосовується в клінічній практиці, проте ґрунтується на суб'єктивній оцінці діагностичних критеріїв, що проводяться на підставі візуального огляду пацієнта. Значення PASI від 0 (немає шкірних проявів хвороби) до 10 балів розцінюються як легкий перебіг захворювання; до 20-30 балів – середній ступінь тяжкості процесу; від 30 балів до 72 (максимально виражені шкірні прояви) – важкий перебіг ПС [67-68].

Клінічні прояви ПсА дуже різноманітні, тяжкість клінічних проявів захворювання при ПсА варіює від легкого до важкого ступеня. Причому ступінь тяжкості шкірного процесу та артриту по-різному корелюють один з одним [33, 69]. На думку ряду авторів, в 60-75 % випадків суглобовий синдром спостерігається у хворих з тривало існуючим псоріатичним процесом, рідше суглобові зміни передують шкірним (понад 15 %) чи виникають одночасно з ними (менше 10 %) [37, 70-71].

Є дані про синхронне погіршення клінічного перебігу шкірного та суглобового синдромів [33]. Патологічні зміни на шкірі при ПсА можуть бути вульгарними, еритродермічними, ексудативними або пустульозними. ПсА найчастіше зустрічається у хворих вульгарним ПС, рідше – у хворих пустульозним і каплевидним ПС. ПсА зустрічається при ізольованому ураженні нігтів за відсутності висипань на шкірі в 1-2 % випадків [3, 38, 40, 72-73]. У хворих на ПсА частіше виявляється ПС міжсідничної та

перианальної ділянок, вульгарний з локалізацією на волосистій частині голови та нігтів [74-75].

Ступінь ураження і активність запального процесу опорно-рухового апарату при ПсА безпосередньо залежать від вираженості шкірних проявів [2-3, 33]. Проте в літературі описані приклади, при яких не спостерігається прямої залежності між тяжкістю шкірного процесу і ураженням суглобів у хворих ПсА [76]. Встановлено, що при мінімальній або навіть повній відсутності псоріатичних змін шкіри може формуватися ураження суглобів важкого ступеня, тоді як при ПС середнього або важкого ступеня може спостерігатися артрит легкого чи середнього ступеня тяжкості [77-78].

Згідно з проведеними дослідженнями, розвиток ПсА асоційований з принігтьовим ПС та псоріатичним ураженням в області дистальних міжфалангових суглобів, піднігтьовими геморагіями, оніхорексисом, червоними плямами в області нігтьового ложа, кришінням нігтьової пластини [73, 78]. Є дані, що ПС нігтів асоційований з формуванням дистального міжфалангового запалення суглобів при ПсА [63].

Існує гіпотеза, згідно з якою причинно-наслідковий зв'язок залучення до патологічного процесу нігтьових пластинок при ПсА обумовлений анатомічною близькістю розташування нігтьового ложа та суглобових поверхонь, внаслідок чого відбувається поширення запального процесу з однієї області на іншу [2, 39, 73]. Саме тому багато авторів вважають ПС нігтів чинником ризику розвитку ПсА.

Ушкодження опорно-рухового апарату при ПсА представлені різноманітними клінічними проявами: осьові ушкодження скелета, периферичне запалення суглобів, ентезит, тендовагініт або дактиліт [61, 70, 79-80]. Ці зміни зустрічаються ізольовано або в поєднанні один з одним. Виявлено, що серед хворих ПсА в кожного другого (50-60 %) відмічаються ерозивно-деформуючі ураження суглобів [33].

Виділяють 5 основних клінічних форм ПсА : асиметричний моно- або олігоартрит, симетричний поліартрит, мігруючий артрит, артрит дистальних міжфалангових суглобів, псоріатичний спондилоартрит [2-3, 34].

У одному дослідженні встановлено, що у чоловіків європейської раси частіше відзначається спондилоартрит і ураження хребта, тоді як у жінок частіше виявляється ураження периферичних суглобів. Інше дослідження, навпаки, свідчить про те, що у чоловіків частіше, ніж у жінок, зустрічається артрит периферичних та осьових суглобів. Ці показники можуть бути пов'язані з відмінностями у фізичній активності і особливостями гормонального фону [55, 81].

На ранніх стадіях захворювання, в 60,0 % випадків, ПсА проявляється асиметричним олігоартритом, обмеженим залученням до патологічного процесу одного або декількох дрібних суглобів кистей, стоп, дистальних суглобів [78, 82]. У міру збільшення тривалості захворювання переважають множинні ушкодження суглобів в результаті еволюції олігоартриту в поліартрит, причому поліартрит в 50-60 % випадків є симетричним [63, 76].

Дактилит зустрічається близько у третини осіб з ПсА [70, 82]. Особливістю ПсА є ураження усіх суглобів одного пальця кисті – аксіальний або осьовий артрит. Нерідко при цьому спостерігається тендовагініт сухожилків згиначів, що надає ураженому пальцю "сосископодібного" вигляду. Шкіра над ураженими суглобами, особливо пальців кистей та стоп, нерідко набуває багрового або багрово-синюшного забарвлення [83].

У хворих ПсА в 15-40 % спостерігається залучення до процесу хребта з розвитком псоріатичного спондилоартриту [2, 33]. Сакроїлеїт також є частим проявом ПсА, поширеність якого складає 34-78 %. Як правило, в дебюті захворювання спостерігається односторонній процес, який у міру зростання тривалості ПсА набуває двостороннього характеру [84-85]. Варто відзначити, що згідно з останніми дослідженнями у чоловіків сакроїлеїт розвивається в три рази частіше, ніж у жінок [86].

Ентезит розвивається в 35-53 % випадків у хворих на ПсА [61, 70]. Найчастіше спостерігається ушкодження ахілового сухожилка, підшовової фасції та великого вертлюга. На момент дебюту недуги, ураження зв'язкового апарату спостерігається в середньому лише у кожного десятого хворого (менше 10 %), проте у міру прогресу захворювання цей показник збільшується приблизно до 30 % [86-87].

Існуючі індекси оцінки активності ПсА, зокрема такі як, The Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA), the Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), The Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS), Disease Activity Score of 28 joints (DAS 28) відбивають ступінь ураження суглобів і їх взаємозв'язок із стандартними гострофазовими показниками (ШОЕ, СРБ) [1, 3, 29, 88-91].

Недоліками існуючих індексів оцінки ступеня тяжкості ПсА є неспецифічність показників (аналогічні зміни спостерігаються і при інших серонегативних спондилоартропатіях), недостатня достовірність із-за суб'єктивності критеріїв, відсутність маркерів порушень імунної системи, пов'язаних з дисбалансом цитокінів, що індукують запальну реакцію в шкірі і суглобах у хворих ПсА [29, 92].

## 1.2 Профіль коморбідної патології у пацієнтів з псоріатичним артритом

Починаючи з 2000 року, було проведено численні дослідження, спрямовані на вивчення супутніх захворювань у людей з ревматоїдним артритом (РА), системним червоним вовчаком (СЧВ), анкілозивним спондилоартритом (АС) [93-95]. Однак досліджень, присвячених ПсА, було порівняно мало, оскільки раніше він вважався відносно легким захворюванням, проте нещодавні дослідження виявили його полікоморбідність, високу інвалідизуючість та потенціал накладати значний

економічний тягар на пацієнтів та їхні сім'ї, особливо щодо таких СС захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС), стенокардія, інфаркт міокарда, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій, інсульт та застійна серцева недостатність [16, 96].

Згідно з узагальненими даними європейських та американських досліджень за останні роки (Lucasson F, 2022, Франція; Løgstrup B, 2023, Данія; Weber B., 2023, США), хворі з важкими формами псоріазу (ПсА, псоріатична еритродермія) складають понад 1/3 всіх хворих і є провідним контингентом пацієнтів, котрі звертаються до лікаря, та складають основний інвалідизуючий профіль когорти даної недуги. а її тривалий перебіг асоціюється з ДЛ, інсулінорезистентністю, ожирінням та АГ. Ці супутні стани мають загальні імунопатогенні шляхи, пов'язані як із тривалим персистуючим системним запаленням так і зі ступенем тяжкості перебігу основного захворювання [97-99].

Окрім суглобових та шкірних симптомів, ПсА характеризується різними позасуглобовими імуноопосередкованими проявами, включаючи запальні захворювання кишечника та аутоімунні офтальмологічні захворювання [6, 9, 100]. Крім того, пацієнти часто страждають від супутніх захворювань, які можуть суттєво впливати на такі сфери захворювання, як активність, вплив на пацієнта, функції та якість життя [101-102].

На сьогоднішній день достеменно відомо, що псоріатичний процес характеризується порушеннями клітинного і гуморального імунітету, метаболічними змінами, ураженням внутрішніх органів [31, 38, 103]. Eric Toussiot та співавт. (Інститут національного здоров'я та медичних досліджень (INSERM), Франція) стверджують, що як ПС, так і ПсА мають ідентичний патогенез запального процесу, індукований прозапальними Т-хелперами (Th1- і Th17), із збільшенням продукції прозапальних цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-23 у шкірі та синовіальній оболонці, а виражена і тривала активність запального процесу також



пов'язана із високою частотою та ускладненим перебігом таких кардіометаболічних захворювань, як АГ, цукровий діабет (ЦД), ДЛ та метаболічний синдром (МС) порівняно із загальною популяцією. Автором встановлено, що ПС супроводжується прогресуючою дезорганізацією сполучної тканини, що поєднується з системним проліферативно-деструктивним васкулітом, котрий є джерелом вісцелярної патології при цьому захворюванні [103].

Все більше зарубіжних дослідників в якості патогенетичної основи розвитку СС захворювань в осіб з ПС розглядають МІА-синдром (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome). Так, зокрема Meron Teklu та його команда з National Heart, Lung, and Blood Institute (США, 2021) в підтвердження цієї теорії навели клінічні дані, що свідчили про ефективність використання протизапальної терапії в лікуванні кардіометаболічних захворювань [104] і навпаки, застосування в комплексному лікуванні метформіну демонструвало позитивний вплив на перебіг псоріатичного процесу у вигляді зменшення балів за індексом PASI, що лише підтверджує вищенаведені дані [105-106].

А. Haddad та співавт. (2017 р.), ретроспективно аналізуючи 75 наукових праць, повідомили, що до патологічного процесу також залучаються нервова, дихальна, сечовидільна, гепато-біліарна системи та шлунково-кишковий тракт [107]. Широкий профіль коморбідної патології, спонукає багатьох сучасних науковців до пошуку ключових факторів її виникнення та способів корекції ще на ранніх стадіях. Так найбільше за об'ємом дослідження, було проведене в 2022 році учасниками Framingham Heart Study, Framingham, США під керівництвом проф. Brandon Tejada (National Heart, Lung and Blood Institute), де було обстежено 7287 пацієнтів встановило, що показники запалення були пов'язані не тільки з аномальними рівнями ліпідів, глюкози, фібриногену, сечової кислоти, а і з вищою ймовірністю ризику розвитку АГ, інсулінорезистентності та ЦД [108].

Враховуючи високу поширеність коморбідної патології та визнаючи її суттєвий негативний вплив на перебіг основного захворювання, як описано вище, рекомендації щодо її лікування були навіть інтегровані в основні глобальні клінічні настанови з лікування. Так в червні 2022 року група з дослідження та оцінки ПС та ПсА (GRAPPA) опублікувала оновлені рекомендації (попередня версія вийшла 2015 р.). Настанови охоплюють лікування не тільки периферичного, аксіального артритів, ентезитів, дактиліту та псоріазу шкіри і нігтів, а також і містять вказівки щодо терапії супутніх захворювань, що можуть значно впливати на план лікування та прогноз профіля коморбідності у майбутньому [92].

Таким чином, картина ПсА виходить за рамки скелетно-м'язових проявів і охоплює цілу низку супутніх захворювань, які суттєво впливають на самопочуття та прогноз пацієнта. Тісний взаємозв'язок між ПсА, СС захворюваннями, психічним здоров'ям та іншими супутніми станами підкреслює важливість застосування цілісного підходу до лікування пацієнтів з псоріатичною артропатією.

Незважаючи на важливість наявності супутніх захворювань для клінічної практики, комплексний підхід до вивчення супутніх захворювань при ПсА відсутній. У різноманітних наукових працях, з метою оцінки профіля коморбідності застосовувались зокрема такі загальні та неспецифічні індекси як Charlson comorbidity index (CCI), Rheumatoid Arthritis Comorbidity Index (RACI), Rheumatic Diseases comorbidity index (RDCI), Functional comorbidity index (FCI) [2-3, 109-113]. Лише декілька років тому був запропонований спеціально розроблений, високоспецифічний та чутливий, – PsA-comorbidity index (PsACI), що дозволяє оцінити власне профіль супутньої патології та надати прогноз виживання протягом наступних 10 років [109, 114].

Розробка та валідація PsACI пропонує специфічний та чутливий інструмент для оцінки коморбідного тягаря у пацієнтів з ПсА. Здатність

PsACI враховувати як тяжкість захворювання, так і широкий спектр коморбідних станів робить його цінним клінічним інструментом для виявлення осіб з високим ризиком коморбідних станів, госпіталізації та передчасної смерті. Новизна цього коефіцієнта також накладає певні обмеження на його застосування, оскільки наразі відсутня чітка інтерпретація відсотка виживання протягом наступних 10 років. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на подальшу валідацію PsACI у великих багатоцентрових дослідженнях, щоб підтвердити його роль як надійного інструменту для оцінки коморбідності у пацієнтів з ПсА.

Крім того, вивчення потенційних переваг цілеспрямованого застосування патогенетичних середників, таких як хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМАРП (DMARD)) та інгібітори фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ), у зниженні тягаря коморбідної патології та ризику СС ускладнень у пацієнтів з ПсА, і навпаки, потенційною можливістю підвищувати ризик виникнення ускладнень, є необхідним і допоможе спрямувати цілеспрямовані втручання на покращення догляду за пацієнтами [115].

Специфічна терапія, що включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди (ГК), ХМАРП, новітні біологічні агенти, зокрема моноклональні антитіла до інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1, ІЛ-17, ФНП- $\alpha$ , таргетні базисні протизапальні препарати (інгібітори Янус-кіназ), потенційно може надавати як негативний, так й позитивний вплив на перебіг багатьох захворювань, зокрема, що важливо, в контексті останніх глобальних подій – пандемії COVID-19. З одного боку, пригнічуючи противірусний імунітет, ці препарати можуть сприяти персистуванню та генералізації вірусної інфекції, тим самим обтяжуючи перебіг коронавірусної хвороби; з іншого – їх імуномодуюча активність дозволяє контролювати інтенсивність вірус-індукованого запалення [6, 92].

### 1.3 Серцево-судинні захворювання та їх ключові фактори ризику у хворих псоріатичним артритом

На особливу увагу заслуговує вивчення поєднання СС патології серед осіб ревматологічного профілю, оскільки вона значно погіршує прогноз для пацієнтів та є причиною основних летальних випадків [29, 116-117].

Floranne Ernstet та співавт. з ревматологічного відділення Mayo Clinic (Іспанія, 2015) повідомила, що вже на ранніх етапах розвитку псоріатичного процесу виявляються певні відхилення в діяльності кардіоваскулярної системи – тахікардія і брадикардія, систолічний шум на верхівці серця, зміщення меж серця за рахунок гіпертрофії і дилатації шлуночків, приглушення тонів серця, а також міокардіодистрофія, неревматичний міокардит, вади мітрального клапана, ІХС та АГ [118]. Встановлені різного характеру взаємозв'язки між змінами в СС системі та тяжкістю перебігу дерматозу виявлялися вже протягом перших років прогресування недуги, що лише підтверджує актуальність своєчасного виявлення та призначення ефективного лікування [119].

На сьогодні надходить все більше свідчень, що тривалий системний запальний процес виступає значущим фактором, який підвищує ризик розвитку СС захворювань через виникнення дисфункції ендотелію [10-11]. Цей процес надалі сприяє перебудові судинної стінки, міокарда, а також виникненню атеросклерозу і атеротромбозу, ставлячи пацієнтів в особливо високий ризик від небезпечних та життєво загрозливих станів, що перевищують показники порівняно із загальною популяцією [12-13]. Особливості розвитку ЕД вельми добре і детально розглянуті у осіб з РА, СЧВ, протягом останніх років з'явилися нові напрацювання щодо дослідження проблеми серед осіб з АС [120-123]. Водночас, поряд з доволі широкою поширеністю ПсА серед пацієнтів ревматологічного профілю, дана проблема досить обмежено дискутується та досліджується серед даної ніши осіб.

Що стосується розвитку ЕД серед осіб з ПсА то варто відмітити, що одне з найбільш масштабних досліджень, було проведене Rosario Peluso та співавт. в Неапольському університеті ім. Фрідріха II, Італія, в 2018 році щодо розвитку СС захворювань у осіб з ПсА, коли було проаналізовано 278 статей котрі доступні в міжнародних наукометричних базах (PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE). Встановлено, що дані пацієнти страждали від більш важкого перебігу атеросклеротичного ураження порівняно з особами не тільки групи контролю, а і з тими, що хворіли на ПС. Для них був характерний більш виражений перебіг аутоімунного процесу, поєднання захворювань шкіри та суглобів, а хронічне системне запалення, яке є частиною тяжкого перебігу ПсА, призводить до інсулінорезистентності, котра в свою чергу через ряд опосередкованих механізмів (окислювальний стрес, порушення ліпідного обміну, запалення судинної стінки) веде до ЕД та розвитку атеросклерозу, а поліпшення профілю СС ризику після контролю системного запалення протизапальними середниками в більшості проведених досліджень лише підтвердило дану теорію [124].

Так, зокрема, в дослідженні Р. Karmacharya, та співавт. (Індія, 2021) було продемонстровано, що кумулятивний вплив запалення корелював зі ступенем атеросклеротичних бляшок в уражених пацієнтів, а псоріатична артропатія асоціювалась з підвищеним на 55 % ризиком розвитку СС нозологій, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання та серцеву недостатність [37].

В пошуку ключових чинників СС ризику, увагу багатьох науковців також привертають порушення обміну сірковмісних (тіолових) сполук, що в більшій мірі спостерігались у пацієнтів з ПсА і ПС чим з іншими запальними артропатіями та які мають прямий імпакт на стан ендотелію та формування АГ. Зокрема такими виявились ГЦ та  $H_2S$ , причому дослідники повідомляли про наявний імбаланс між цими двома сполуками: порушення рівноваги

сірководню, призводило до порушення вазодилатуючої функції ендотелію в цілому, навіть при нормальному вмісті NO [21, 23, 25].

В іншому масштабному дослідженні, проведеному в 2014 році Elizabeth Brezinski (Каліфорнійський університет, США), що включало в себе огляд наукових статей починаючи з 1980 року, де було описано обстеження 2261 пацієнтів, виявлено, що більшість літературних даних свідчить про те, що функція ендотелію значно порушується у пацієнтів з псоріазом та ПсА порівняно із загальною популяцією. Отримані дані свідчили про те, що протизапальна терапія, зокрема, інгібітори – TNF- $\alpha$ , можуть покращити функцію ендотелію в даній когорти осіб [125], що також являється важливим медіатор атеросклеротичної регресії і сприяє функціональному покращенню стану СС системи та зменшенню відповідного ризику розвитку фатальних подій, навіть при частковому покращенні вазодилатативної здатності [126].

В контексті даної проблеми особливе місце належить роботі Carlos Gonzalez-Juanatey та співавт., котрі довели, що пацієнти з ПсА без кардіоваскулярних факторів ризику або клінічно виражених СС захворювань також демонструють певний ступінь функціональної недостатності ендотелію, що безумовно засвідчує факт впливу ЕД, як однієї з перших етапних ланок в розвитку даної когорти недуг [127].

Дані про взаємозв'язок ЕД і АГ залишаються до цього часу досить суперечливими. З одного боку, не залишає сумнівів участь ендотелію в механізмах та процесах регуляції судинного тонуусу, що є фактором, котрий дозволяє припускати участь ендотелію в патогенезі артеріальної гіпертензії [128]. В іншому аспекті, АГ, посилюючи прогресування окислювального стресу, є однією з ланок патогенезу самої ЕД [129-130].

Порушення ліпідного обміну мають здатність впливати на функцію ендотелію та підвищувати кардіоваскулярний ризик: гіперхолестеринемія, знижений рівень ЛПВЩ та підвищені рівні ТГ і ЛПНЩ асоціюються з порушенням процесів вазодилатативної. У такому випадку може відзначатися більш

виражене зниження рівня ЛПВЩ порівняно з підвищенням ЗХ, що призводить до зростання індексу атерогенності (ІА). Перекисно-модифіковані ЛПНЩ відіграють роль безпосередньо у розвитку ЕД, пригнічуючи продукцію релаксуючого фактора ендотелію – NO та викликаючи посилення продукції ендотеліну –потужного вазоконстриктора [131-133].

Гіполіпідемічна терапія у пацієнтів з гіперхолестеринемією призводить до суттєвого зростання вазодилатуючої здатності ендотелію [134]. Слід зазначити, що лікування статинами сприяє нормалізації функції ендотелію не лише шляхом зниження рівнів ЗХ та ЛПНЩ, але й завдяки їх плейотропним ефектам, зокрема протизапальному [135].

Якщо роль балансу між «добрим» та «поганим» холестеринем відома давно, то значення Ліпопротеїну (А) (Лп-(а)) є предметом багатьох сучасних наукових досліджень. Подібність будови з білками гострої фази дозволяє розглядати його як специфічний білок гострої фази при деструктивних атеросклеротичних процесах судинної стінки. Вміст Лп-(а) корелює з площею атероматозного ураження аорти, рівнем гіперглікемії, часом згорання та маркерами недостатності функції нирок, встановлено, що гіпертензія при атеросклерозі часто поєднується з підвищенням рівня в крові ЛП (а) [133, 136]. Згідно з Zubair Hussain (Китай, 2023) та Takahiro Tsushima (США, 2022) високий рівень ЛП (а) – незалежний фактор ризику ІХС, атеросклерозу, тромбозу, інсульту та ін.

Наявність традиційних чинників ризику СС захворювань (паління, гіпер- та дисліпідемії, підвищеного рівня глюкози, СРБ, та ін.) асоціюється не лише з функціональними (порушення вазодилатуючої здатності ендотелію), але і з гуморальними показниками ЕД : зростаючими рівнями Е – і Р – селектинів, міжклітинної молекули адгезії-1 (ICAM – 1), судинної молекули адгезії-1 (VCAM – 1), тромбомодуліну, судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), антитигену тканинного активатора плазміногену, фактору Віллебранда, циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) [18, 131, 137-140].

Численні дослідження з використанням інвазивної і неінвазивної техніки оцінки реакції вінцевих та плечових артерій на ендотелійзалежні стимули вказують на наявність ознак дисфункції ендотелію у пацієнтів з гіпертонією [141-143]. Антигіпертензивна терапія з використанням блокаторів до рецептора ангіотензину II (БРА), антагоністів кальцію,  $\beta$ -блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), дозволяє покращувати стан ендотелію, причому цей ефект пов'язаний не лише з нормалізацією артеріального тиску (АТ), але і з плеїотропними ефектами препаратів перелічених груп [144-148]. Варто відмітити, що у ряді робіт у пацієнтів з АГ не було виявлено наявності ЕД, у тому числі і у тих пацієнтів, які ніколи не отримували антигіпертензивної терапії [149-150]. Складність оцінювання впливу АГ на стан та функцію ендотелію заключається в тому, що в більшості випадків особи з гіпертонією мають ряд СС чинників ризику, які власне і самі мають здатність до впливу на стан ендотелію [18, 128, 150]. Це може бути проілюстровано за допомогою досліджень Lind L. [141] із співавт. та Brandes R.P. із співавт. [18], в яких ознаки дисфункції ендотелію у переважній когорті осіб з гіпертонією спостерігаються лише за наявності мікроальбумінурії, гіпер- та дис- ліпідемії та підвищеному рівні СРБ.

Вивчення ендотеліальної функції периферичних судин, зокрема плечової артерії (а. Brachialis), дозволяє зробити висновок про стан ендотелію вінцевих артерій. Відповідь а. brachialis на реактивну гіперемію та введення ацетилхоліну тісно корелює з реакцією серцевих судин на відповідний подразник, що неодноразово було підтверджено багатьма науковцями на протязі останніх 30 років [151-154]. Варто відмітити, що саме морфологічні дослідження також вказують на чіткий зв'язок між наявністю атеросклеротичних змін та їх стадією в плечових, сонних та коронарних артеріях [151, 153, 155-156].



Отже, існують усі підстави вважати, що дисфункція ендотелію, виступає посередником у впливі СС факторів ризику та передуює розвитку атеросклерозу судин з його клінічними та субклінічними проявами. Ще L. Lind у 2000 році в своїй науковій праці довів роль зниженої потокозалежної вазодилатації плечової артерії як незалежного предиктора розвитку АГ [141], а J. Yeboah та співавт. підтвердили в ході 5-річного спостереження за 2792 американцями у віці від 72 до 98 років, що дане порушення являється одним із чинників неблагоприємних кардіоваскулярних подій [143].

#### 1.4 Основні механізми порушення сірковмісного (тіолового) обміну при псоріатичному артриті

Ще одним із сучасних факторів кардіоваскулярного ризику серед пацієнтів ревматологічного профілю, який активно дискутується в сучасній літературі та має безпосередній вплив на стан ендотелію та СС системи в цілому, є ГЦ. Як свідчать отримані дані, смертність серед пацієнтів з рівнем ГЦ понад 15 мкМоль/л у плазмі крові становить 24,7 % порівняно з 3,8 % у пацієнтів зі значеннями менше 9 мкМоль/л [24-25]. Ще на початку 21-го століття встановлено, що ГЦ спричиняє пряме пошкодження ендотеліальних клітин як *in vitro*, так і *in vivo* [157] та асоціюється з АГ [158]. Новітні методи діагностики дозволили таким сучасникам як Paul Ganguly [21] та Qin Yang [22] виявити, що ГЦ порушує нормальну продукцію оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами, знижує його біодоступність та індукує iNOS, веде до дисфункції ДНК, проліферації гладком'язових клітин, посилення оксидативного стресу, зниженню активності глутатіонпероксидази та індукції запалення судинної стінки, активації тромбоцитів, що в свою чергу призводить до посилення секреції факторів росту та коагуляції, хемокінів, сприяючи накопиченню в мембранах клітин і міжклітинному просторі ЛПНЩ та дуже низької щільності ЛПДНЩ, а також зменшенню синтезу

сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до зниження еластичності судинної стінки. Окиснені ліпіди стимулюють експресію прозапальних цитокінів і безпосередньо інактивують NO. У результаті цих процесів судини втрачають еластичність, що знижує їх здатність до вазодилатації, що, відповідно, є одним з ключових етапів ЕД [25, 159-161].

ГЦ є одним із джерел гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S), який утворюється в процесі його транссульфування, каталізованого вітаміном В6-залежними ферментами цистатіонін-β-синтазою (CBS) та цистатіонін-γ-ліазою (CSE). H<sub>2</sub>S – це газотрансмітер, роль якого нещодавно встановлена, як нового медіатора у СС гомеостазі, разом з NO та монооксидом вуглецю (CO). Як потужний вазодилататор, він відіграє кілька важливих функцій, які включають регуляцію діаметра судин, захист ендотелію від окислювально-відновного стресу, ішемічних реперфузійних ушкоджень та хронічного запалення. Однак точний механізм, за допомогою якого він опосередковує ці корисні ефекти, є складним і досі до кінця незрозумілим. Сучасні дані вказують на те, що сірководень модулює клітинні функції за допомогою різноманітних внутрішньоклітинних сигнальних процесів. Механізм, за допомогою якого сірководень викликає вазодилатацію, пов'язаний з відкриттям КАТР-каналів гладких м'язів судин, про що свідчить подібний результат, отриманий при застосуванні пінацидилу, агоніста КАТР-каналів [161-163].

Дослідження показують, що екзогенне введення гідроген сульфід (зокрема його донатора – NaHS) діє безпосередньо на клітини гладких м'язів, викликаючи зниження АТ незалежно від функції ендотелію [164]. І навпаки, зниження експресії ключових каталізаторів хімічних реакцій (CBS, CSE) і, таким чином H<sub>2</sub>S, було виявлено в моделях легеневої гіпертензії, індукованих гіпоксією та підвищеним кровотоком [161, 165].

Також особливої уваги вартує подвійна роль сірководню у запаленні. За даними деяких досліджень, при ендотоксичному шоці та панкреатиті, H<sub>2</sub>S

виявляв прозапальну роль, підвищуючи активність мієлопероксидази та дисбаланс TNF- $\alpha$  [161, 166-167]. Однак інші дослідження вказують на захисну роль при ліпополісахарид-індукованому запаленні, що підтверджується зниженням активності мієлопероксидази, зменшенням IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  та збільшенням IL-10 [161, 168], а також зменшення лейкоцитарної інфільтрації та продукції запальних цитокінів, таких як вищезгаданий TNF- $\alpha$  та IFN- $\gamma$  у пацієнтів з виразковим колітом [161].

Згодом і інші дослідження [169-171] показали, що в різних клітинних лініях H<sub>2</sub>S регулює запальні процеси, через пригнічення фактору NF- $\kappa$ B, безлічі прозапальних медіаторів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), а також деяких молекул адгезії. Крім того, повільно-вивільняючі донори H<sub>2</sub>S, такі як новітня молекула GYY4137 (морфолін-4-іон-4-метоксифеніл (морфоліно) фосфінодитіоат), S-диклофенак (синоніми АТВ-337 і ACS-15) і S-пропаргіл-цистеїн (SPRC) продемонстрували подібні ефекти вже при застосуванні пацієнтами з системними захворюваннями [159, 172-173].

Базуючись на проаналізованих вищенаведених даних літератури, здавалося б, що надлишок ГЦ може позитивно відобразитися на рівні сірководню, оскільки, як згадувалось, він метаболізується в організмі з саме з утворенням H<sub>2</sub>S. Проте ключові дослідження наводять зовсім протилежні результати. Виявлено, що при підвищеному рівні ГЦ відбувається інактивування білків шляхом гомоцистеїнілювання (реакції з ними) та зміна шляху транссульфурування, включаючи його ендогенні метаболізуючі коферменти, зокрема цистатіон-гамма лігази (CSE) [174]. При запальних захворюваннях, ГГЦ пов'язана з запаленням та зростанням окиснювального стресу [173] впливаючи на активність вищевказаних ферментів, які забезпечують синтез H<sub>2</sub>S, та призводить до зниження його рівня в організмі, навіть на фоні надлишкових кількостей основних субстратів (ГЦ та цистеїну). Таким чином, ГГЦ та зниження рівня гідроген сульфід у крові,

що асоціюються з дисфункцією ендотелію, гіпертензією та судинними захворюваннями не викликає здивування [156, 158-161].

### 1.5 Розвиток ендотеліальної дисфункції при псоріатичному артриті

Незважаючи на важливі патогенетичні аспекти ЕД та кардіоваскулярних недуг, колосальний інтерес лікарів-ревматологів та терапевтів до ПсА та інших спондилоартропатій, за умов відкриття нових імунобіологічних середників для лікування даних недуг, існують лише обмежені дослідження, котрі приділяють увагу розвитку АГ, виникненню ДЛ та дисфункції ендотелію у пацієнтів з ПсА. Поширеність ЕД, взаємозв'язок між активністю системного запалення, а також важливість цього порушення в розвитку патології СС системи та його вплив на прогноз життя у хворих на псоріатичну артропатію залишаються невизначеними

На сьогодні, загально відомо, що ендотелій виконує роль органу, котрий забезпечує гомеостаз завдяки збереженню реологічних властивостей крові, підтримці структури судинної стінки та її тону, участі у процесах запалення [12, 27, 175].

Ендотелій здійснює регуляцію судинного тону завдяки балансу вазодилатуючих (простагландин Е2, брадикінін, оксид азоту (NO), ендотеліальний гіперполяризуєчий фактор, С-тип натрійуретичного пептиду, адреномедулін) і вазоконстрикторних (реактивні форми кисню, ендотелін-1 (ЕТ-1), тромбоксан А2, ангіотензин ІІ (АТ ІІ)) чинників. Збереження структури стінки судин відбувається за рахунок антипроліферативних (NO, брадикінін, простагландин) і пропроліферативних (факторів росту, АТ ІІ, ЕТ-1, реактивних форм кисню) факторів [138-140, 151, 176-177].

Участь у процесах запалення забезпечується клітинною експресією молекул адгезії (Р- і Е-селектини, ICAM-1, VCAM-1, цитокінів, хемокінів, ядерного фактора κВ (NF-κB) [18; 131; 137-140].

Участь у процесах гемостазу та підтримання реологічних характеристик крові залежать від антитромбогенних факторів (протеїн С, NO, активатор плазміногену, простациклін, антитромбін III) і протромбогенних (фактор Віллебранда, ET-1, інгібітор активатора плазміногену, реактивні форми кисню) [176, 178-179].

Таким чином, під ЕД на сьогодні розуміють певний дисбаланс між наявністю вазодилатуючих, антипроліферативних, протизапальних, антитромбогенних чинників з однієї сторони та вазоконстрикторних, протромбогенних, пропроліферативних та прозапальних, – з іншого [18, 25, 27-28 138, 150, 180].

На сьогодні основним учасником практично у всіх регульованих ендотелієм процесах є оксид азоту (NO). Цей речовина забезпечує підтримку тону судин та його реактивність, гальмує проліферацію гладком'язових клітин, регулює транскрипцію NF-κB, контролює експресію адгезивних молекул, пригнічує адгезію та міграцію лейкоцитів, а також агрегацію тромбоцитів і запобігає окисленню ЛПНЩ [175-178, 181-185].

Оксид азоту виробляється під впливом ферменту ендотеліальної NO-синтетази (NOS III або eNOS) з ключової незамінної амінокислоти L-аргініну в клітинах ендотелію. NO має короткий період розпаду та досить швидко втрачає активність, реагуючи з гемоглобіном або з супероксид-аніоном [175-178, 186-188].

Пригнічення активності eNOS із закономірним зниженням продукції NO може викликати низка факторів котрі є складовою перебігу ревматологічних захворювань, включаючи ПсА: ФНП-α, СРБ, проміжні продукти синтезу холестерину, окислення ЛПНЩ, а також дефіцит субстрату ферменту (L-аргініну), гіпоксія, дефіцит кофакторів eNOS, реактивні форми кисню, ендогенні інгібітори ферменту ендотеліальної NO-синтетази та ін. [180-185].

Протягом останніх років зібралось достатньо даних, котрі свідчать, що запалення, незалежно від його походження, вважається одним із ключових

факторів ризику розвитку та прогресування кардіоваскулярних захворювань через прямий або ж опосередкований вплив на ендотелій [10, 96, 104, 184, 189-190]. СРБ, який є основним маркером запалення, на сьогодні розглядається як незалежний прогностичний фактор для розвитку СС недуг та їх ускладнень [191-192].

Запальний процес у осіб з запальними артропатіями, в тому числі і при ПсА, викликаючи пошкодження та активацію клітин ендотелію, відіграє роль у розвитку гострих СС станів, при яких атеросклеротична бляшка стає нестабільною і може розриватися, що веде до утворення тромбу так і в процесі атерогенезу, що повільно розвивається [155, 193-194]. Такі прозапальні медіатори як ІЛ-1, ІЛ-6 ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ , СРБ, володіють здатністю активувати клітини ендотелію та збільшувати концентрацію селектину, експресію молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), моноцитарного колонієстимулюючого фактора, що призводить до адгезії моноцитів і руху їх в субендотеліальний шар судинної стінки та її проліферації [125, 195-197].

Після транспортування до субендотеліального шару, моноцити перетворюються в макрофаги та починають синтез реактивних форм кисню, цитокінів та експресію специфічних рецепторів (CD36, SR-A, і LOX-1). Це сприяє транспортуванню модифікованих ліпопротеїнів, головним чином окислених ЛПНЩ, в цитоплазму [133-134]. СРБ виступає як фактор, що активує поглинання макрофагами ліпопротеїнів [193]. Пінисті клітини (навантажені ліпідами макрофаги) мають здатність до формування ядра атеросклеротичної бляшки та самостійної продукції прозапальних цитокінів, які підтримують міграцію та адгезію моноцитів, експресію рецепторів для ліпопротеїнів, реплікацію макрофагів, [192].

СРБ впливаючи на eNOS, виконує роль його безпосереднього інгібітора і тим самим, відіграє ключову роль у описаних процесах, що призводить до зменшення продукції NO та сприяє вивільненню селектину, молекул адгезії та ІЛ-6, ET-1. Він також активує проліферацію та міграцію

гладком'язових клітин, посилюючи експресію рецепторів до ангіотензину. Це підвищує експресію NF- $\kappa$ B, що відповідає за транскрипцію ряду генів, пригнічує ангіогенез, ініціює процеси апоптозу [198].

Непрямим підтвердженням порушення функції ендотелію при ПсА є зростання рівня судинного ендотеліального фактора росту, або VEGF.

Цей фактор приймає участь в процесах неоваскуляризації та ангіогенезу а також, спільно з молекулами адгезії, відіграє ключову роль у прогресії синовііту та формуванні деструктивних змін при запальних захворюваннях суглобів [199-200]. Рівень VEGF при псоріатичній артропатії корелює з інтенсивністю системного запального процесу, що дозволяє деяким дослідникам розглядати його як потенційний маркер активності захворювання [201-202].

Лише кілька невеликих за обсягом досліджень було проведено з метою безпосередньої оцінки функціонального стану ендотелію у пацієнтів з ПсА [14, 125, 127, 203-207]. Так, в найбільшому з них, що було проведене ще в 2014 році, під керівництвом Elizabeth Brezinski з Каліфорнійського університету, було оцінено 26 наукових праць за період з 1980 по 2012 рік з детальною оцінкою функціонального стану ендотелію 2261 пацієнтів. Отримані дані свідчили про те, що у пацієнтів з псоріатичною артропатією були значно підвищені жорсткість судинної стінки артерій, порушена ендотелійзалежна вазодилатація, збільшена товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій та знижена еластичність аорти порівняно із загальною популяцією. Також повідомлялось, що близько в 70 % інгібітори ФНП- $\alpha$  покращували функцію ендотелію при ПС та ПсА.

Важливо відзначити, що дослідники не вивчали кореляційний зв'язок між показником ендотелійзалежної дилатації, параметрами системного запалення та активністю патології у пацієнтів із псоріатичною артропатією. Однак є всі передумови вважати, що персистуюче системне запалення при ПсА може негативно впливати на функціональний стан ендотелію. Тому особливий інтерес представляє можливість зменшення системного

запального процесу, як засобу поліпшення функціонального стану ендотелію та зниження ризику СС недуг.

Необхідно провести додаткові дослідження, щоб вивчити вплив нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ХМАРП, зокрема метотрексату та сучасної імунобіологічної терапії на функціональний стан ендотелію при ПсА.

Результати, що вказують на покращення ендотеліальної функції при одночасному зниженні запальної активності під час терапії моноклональними антитілами до фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), (адаліумаб, інфлксимаб та голіумаб) та інгібіторами ІЛ-17 (секукінумаб) у пацієнтів з ПсА та АС [208-211], свідчать про можливий позитивний вплив цих препаратів.

Отже, існують всі підстави вважати, що дисфункція ендотелію, є свого роду посередником впливу чинників СС ризику, передує розвитку атеросклерозу судин з його клінічними та субклінічними проявами. У роботі, опублікованій F. Perticone та його колегами, виявлено прямий зворотній зв'язок між вазодилатуючою здатністю плечової артерії у відповідь на введення ацетилхоліну та частотою небажаних кардіоваскулярних подій протягом тривалого моніторингу (в середньому протягом 1,5 року) за пацієнтами з гіпертонією, які не мали клінічних чи субклінічних ознак атеросклерозу на момент включення до дослідження [212].

#### 1.6 Сучасні теоретичні та практичні аспекти корекції дисфункції ендотелію та гіпергомоцистеїнемії

Медичні спеціалісти, як правило, стикаються вже з наслідками дисфункції ендотелію, адже ранні її прояви є практично безсимптомними. Тому як правило, лікування зосереджене не лише на корекції порушеної функції ендотелію, а і її наслідків (напр. підвищення АТ).



Механізми, що підтримують рівновагу описаних вище процесів, є точками прикладання для препаратів, котрі коригують функціональний стан ендотелію. Попри те, що у літературі існують дані, які вказують на можливі плейотропні ефекти деяких лікарських засобів, на сьогодні не існує специфічних засобів для цільової корекції дисфункції ендотелію.

Немедикаментозні методи лікування та профілактики скеровані на усунення провокуючих факторів. Наприклад, зменшення ваги при ожирінні, обмеження споживання кухонної солі, відмова від куріння та зловживання алкоголем, ліквідація різноманітних видів інтоксикації, включаючи інфекційні причини, і збільшення фізичної активності призводять до поліпшення функціонального стану ендотелію [18, 128, 213].

Препарати, які можуть потенційно впливати на функцію ендотелію і можуть бути використанні з метою лікування та корекції можна розділити на декілька основних категорій [214-219].

1. Інгібітори Ендотеліальної Нітроксидної Синтази (eNOS): ці препарати сприяють збільшенню виділення оксиду азоту, який є ключовим для здоров'я судин, напр. L-аргінін.

2. Інгібітори аргінази, – ферменту, що забезпечує підвищення біодоступність оксиду азоту, напр. L-норвалін.

3. Антиоксиданти: Препарати цієї групи захищають ендотелій від окислювального стресу та запобігають його пошкодженню, напр. вітаміни С і Е.

4. Інгібітори Ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ ((АСЕ)): Ці препарати зменшують вироблення ангіотензину II, що допомагає у зниженні вазоконстрикції та підтримує нормальний тиск крові, напр. еналаприл, квінаприл, лізиноприл, зофенаприл.

5. Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) II: Ці препарати блокують дію ангіотензину II, забезпечуючи вазорозширення та захищаючи судини, напр. лозартан, валсартан, олмесартан.

6. Статини: Ця група препаратів сприяє зниженню рівня холестерину в крові та має позитивний вплив на функцію ендотелію, напр. Аторвастатин, Розувастатин.

7. Антагоністи рецепторів ендотеліального тріплексу (ЕТ), що призводять до розширення судин, зменшення вазоконстрикції шляхом впливу на субтипи рецепторів ЕТ-А і ЕТ-В (ендотеліальний тріплекс), напр. Бозентан.

8. Препарати, які заміщують природні протективні ендотеліальні субстанції або мають схожий вазодилаторний ефект та можуть впливати на ендотеліальну функцію.

8.1. Аналоги РГІ 2 (ріфлін, цілостазин): напр. препарат Ріфлін (ріфліпірін).

8.2. Нітровоазодилаторні агенти: напр. препарати Гліцерилтринітрат, ізосорбід-5-мононітрат.

8.3. r-tPA (рекомбінантний тканинний плазміногеновий активатор): Альтеплаза.

9. Цитопротективні речовини, котрі впливають на захист клітин, в тому числі і ендотеліальних, від пошкоджень. Зокрема це такі групи препаратів як:

9.1. Вільнорадикальні скавенгери, що захищають клітини від вільних радикалів, покращуючи цитопротекцію: супероксиддисмутаза та пробукол.

9.2. Лазероїдний інгібітор продукції вільних радикалів, котрий має антиоксидантні властивості, спрямований на захист клітин від окислювального стресу.

10. Інші препарати, які володіють слабковираженими плеїотропними ефектами щодо ендотелію. Ці препарати як правило використовуються за своїм основним призначенням без цільового акценту на корекцію ЕД. Зокрема до таких можна віднести мексидол, метформін, ліраглутид,

тіазолідиніон, амлодипін, небіволол, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, есенціальні фосфоліпіди.

Попри велике розмаїття названих лікарських середників, лише обмежена частина з них знаходить практичне використання в клінічній практиці. Причиною цьому є або наявність деяких небажаних ефектів або ж дороговартісність вказаних препаратів чи відсутність досвіду використання. Це обумовлено рядом факторів, серед яких можна виділити наступні:

- Деякі препарати, незважаючи на їхню ефективність, можуть призводити до небажаних побічних реакцій. Це може обмежувати їхнє застосування або призводити до відмови від них, особливо в ситуаціях, коли існує ризик серйозних негативних наслідків для пацієнтів;

- Вартість деяких препаратів може бути високою, ускладнюючи їх доступність для пацієнтів або впровадження в практику. Високі витрати можуть стати перешкодою для широкого використання цих засобів у клінічній практиці;

- Деякі лікарські засоби можуть не мати достатнього клінічного досвіду використання або не мати достатньої кількості наукових досліджень, що робить їх менш привабливими для медичної спільноти та лікарів.

- Більшість порушень ендотелію може бути спричинена різними факторами. Тому індивідуальний підхід до лікування може вимагати вибору препаратів, спрямованих на конкретний патогенетичний механізм

Згідно наявною інформацією, використання препарату бозентан, котрий являється блокатором ендотеліальних та антагоністом субтипів рецепторів (ET – A і ET – B), можливе з метою корекції дисфункції ендотелію. Він демонструє не лише високу вазодилатаційну активність, але впливає на запальний процес, зменшує підвищену проникність легневих судин та обмежує розвиток фіброзу. Достовірність його ефективності підтверджена результатами декількох клінічних досліджень [220]. Однак на

сьогодні його застосування має обмежений досвід, а висока вартість препарату обмежує його широке використання.

Останніми роками набули поширення терміни «ендогенне інгібування» ендотеліальної NO-синтетази (eNos) та «розщеплення eNos», що призвело до активізації наукових досліджень у сфері запобігання цим процесам, оскільки вони вважаються ключовими в корекції дисфункції ендотелію. Розроблено дві стратегії для забезпечення оптимальної активності eNOS: по-перше, це екзогенне введення L-аргініну та L-норваліну для подолання інгібування e-NOS [214, 219-222], а по-друге, це використання кофактора птерину – тетрагідробіоптерину (BH4) – для запобігання розщеплення e-NOS [223].

L-норвалін – хімічна речовина, що найменш вивчена з групи інгібіторів аргінази, проте вже успішно пройшла дослідження *in vitro* і зараз його вивчають в мнлжинних клінічних дослідженнях [219]. В умовах автоімунного запального процесу його використання буде обмежене, адже його ключовий ефект передбачає покращення біодоступності оксиду азоту і відповідно буде розвиватися лише в тому випадку, коли достатньо останнього, чого не скажеш про молекулу L-аргініну – умовно незамінимої амінокислоти, що є безпосереднім донатором NO. Вона активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в судинах ендотелію, зменшує адгезію та активацію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотеліальних судин, пригнічує синтез молекул адгезії VCAM-1 і MCP-1, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий, як вже згадувалось, є одним з найпотужніших вазоконстрикторів і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Крім того, L-аргініну властива здатність гальмувати синтез асиметричного диметиларгініну, що є ендогенним стимулятором оксидативного стресу [221-222].

У множинних клінічних дослідженнях було продемонстровано, що L-аргінін збільшує активність ендотеліальної NO-синтази та продукцію оксиду азоту, запобігаючи розвитку ендотеліальної дисфункції. [222-225].

Тетрагідробіоптерин (BH4), в поєднанні з L-аргініном, показав позитивну фармакологічну взаємодію, максимально нормалізуючи показники та біохімічні маркери. Як монотерапія, BH4 також має ендотелійпротекторний ефект, збільшуючи експресію eNOS, але ці показники схожі на ті, які спостерігаються при використанні досить таки низької дози L-аргініну (30 мг на 1 кг маси тіла) [226].

Дослідження статинів продемонстрували, що одним з найяскравіших та найважливіших плеїотропних ефектів цих препаратів в сучасній медицині є їх здатність покращувати стан та функцію ендотелію, при чому практично всі дослідження свідчать, що активація утворення оксиду азоту, котра є характерною для всіх статинів, не залежить від їх основного ефекту (гіполіпідимічного).

Дані, щодо застосування різних статинів свідчать, що ефект від лікування пацієнтів відзначається вже через кілька тижнів, проте за регресування уражень атеросклеротичного характеру, звісно говорити зарано у такий короткий термін [227-231].

На сьогодні відомі такі лікарські засоби, що належать до групи статинів (розташовані у порядку їх впровадження у медичну практику) [228]: Ловастатин (Lovastatin); Симвастатин (Simvastatin); Правастатин (Pravastatin); Флувастатин (Fluvastatin); Аторвастатин (Atorvastatin); Розувастатин (Rosuvastatin); Пітавастатин (Pitavastatin).

Хоча і застосування даної групи перш за все обумовлене їхнім гіполіпідимічним впливом, і вибір препарату обумовлений рівнем атерогених ліпідів, в контексті даної проблематики, переважна більшість спеціалістів в даній галузі радять звернути свою увагу на такого представника як розувастатин, адже по відношенню до ендотелію він володіє чи не

найбільшою кількістю позитивних ефектів. Так зокрема, як повідомляє Eirik Ikdahl та інші учасники RORA-AS statin intervention study, Осло, Норвегія (2015р.) розувастатин з поміж інших статинів виділяється впливом на вазодилатуючу здатність ендотелію та жорсткість судинної стінки. Дослідження, що вони курували, включало 85 пацієнтів з АС, ПсА та РА і згідно отриманих результатів середнє зростання ЕЗВД становило 1.6 % (до лікування –  $(7,10 \pm 3,14)$  % і  $(8,70 \pm 2,98)$  %, відповідно в кінці експерименту,  $(p < 0.001)$ ), що становило 22,5 % порівняно з вихідним значенням. Це, як відзначають самі автори, доволі чудовий результат, адже інколи такого приросту покращення здатності ендотелію до вазодилатації важко отримати застосуванням навіть ендотелій-специфічної терапії [232].

Також в останніх наукових працях підтверджений вплив розувастатину на рівень ET-1, СРБ, ФНП- $\alpha$ , VCAM-1, виявлено що він здатен знижувати рівень фібриногену та покращувати фібриноліз, що безумовно відобразиться на включенні його до подальших наукових досліджень пов'язаних з дослідженням патофізіології ендотелію [233-236].

У світлі наукового прогресу і винайдення абсолютно нової групи ліпідознижуючих препаратів, котрі селективно подавляють інтенстиальну абсорбцію холестерину та рослинних стеролів, було лише питанням часу аналіз їхнього впливу на стан ендотелію за умов ДЛ. Проте проведенні обстеження під керівництвом Panagiota Gounari показали, що представник даної групи – Езетиміб, в порівнянні з розувастатином не чинив ендотелій-вазодилатуючо ефекту [236-237].

В сучасних літературних джерелах зазначаються відомості про потенційні плейотропні ефекти різних класів препаратів, які часто використовуються у пацієнтів з захворюваннями серця (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія). Ці ефекти, в контексті корекції ендотеліальної дисфункції (ЕД), спрямовані на відновлення виділення оксиду азоту (NO). Зокрема, однією з можливих стратегій для поліпшення

функціонального стану ендотелію є використання  $\beta$ 1-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів.

Найефективнішим виявився небіволол, котрий володіє вазодилатуючими властивостями. Для нього характерні ефекти, які обумовлені високоселективною блокадою  $\beta$ 1-адренорецепторів та стимуляцією секреції оксиду азоту ендотеліоцитами [238]. Препарат не викликає вазопресорної дії на периферичні судини, що робить його відмінним від багатьох інших  $\beta$ -адреноблокаторів. Механізм його дії різноманітний, включаючи індукцію ендотелійзалежної релаксації коронарних артерій. В експериментах показано, що небіволол стимулює продукцію ендотеліальної NO-синтетази, що призводить до збільшення секреції NO. Препарат конкурентно і вибірково блокує  $\beta$ 1-адренорецептори, у тому числі синаптичні і позасинаптичні, що ускладнює їх доступність для катехоламінів [239]. Дослідження також вказують на здатність даного середника підвищувати активність ендотеліальної NO-синтази та рівень стабільних метаболітів NO у сироватці крові, що в результаті призводить до достовірного збільшення ендотеліальної завантаженості NO [240].

Що стосується антагоністів кальцію, то вони відомі своєю здатністю поліпшувати функціональний стан ендотелію, активуючи супероксиддисмутазу та зменшуючи процеси руйнування NO. Крім того, ці препарати сприяють зниженню агрегації тромбоцитів [241]. Антагоністи кальцію мають виражений ангіопротекторний ефект, що зумовлений зниженням транспорту іонів  $Ca^{++}$  через L-канали, зменшенням адгезії моноцитів, гальмуванням агрегації тромбоцитів, та сповільненням проліферації гладко-м'язових клітин, а також руйнуванням ET-1. Деякі дані свідчать про те, що вони також інгібують експресію адгезивних молекул ICAM-1 та VCAM-1 [242]. Дослідження різних представників цієї групи препаратів показують їх здатність уповільнювати атеросклеротичне ураження каротидних артерій у хворих на гіпертонію [243].

Попри роль і значення практично всіх основних антигіпертензивних препаратів за їхнім впливом на стан ендотелію, особливо виділяється група ІАПФ. Вона відома своїм широким механізмом впливу на функціональний стан ендотелію і наразі є найбільш детально дослідженими середниками в цьому контексті.

Оскільки основна частина ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) розташована на мембрані ендотеліальних клітин, гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) стає неодмінною умовою ЕД. До 90% обсягу РААС припадає на органи і тканини, що підкреслює важливість гіперактивованої РААС у розвитку дисфункції ендотелію, яка, в свою чергу, як вже згадувалось, є ключовою умовою для розвитку кардіоваскулярної патології [244-245].

У регуляції судинного тонуусу значну роль відіграє ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), який впливає на синтез ангіотензину II (АТ II), котрий в свою чергу демонструє вазоконстрикторний ефект, активуючи рецептори гладком'язових клітин судин, стимулює вивільнення ендотелій-релаксуючого фактора (ЕФР) та ЕТ-1 [245].

Додатковий механізм, пов'язаний із здатністю АПФ прискорювати руйнування брадикініну, призводить до зменшення синтезу ЕФР та підвищення тонуусу гладком'язових клітин судин. Це обумовлено збільшенням розпаду брадикініну, який володіє судинорозширювальною дією, та відсутністю адекватної стимуляції брадикінінових  $\beta_2$ -рецепторів клітин ендотелію [245-247].

АТ II, крім того, сприяє утворенню метаболітів активного кисню, які нейтралізують вже вироблений оксид азоту. В зв'язку з цим деякі експерименти підтверджують можливість корекції дисбалансу між NO та АТ II шляхом застосування ІАПФ. Ці препарати, діючи на дві точки прикладання ферменту, інгібують вироблення АТ II та запобігають розкладанню брадикініну [245, 248]. Також виявлено, що як ІАПФ, БРА запобігають



розвитку ендотеліальної дисфункції, проте їхні патогенетичні ефекти не такі виражені, що пов'язано з особливістю будови молекули [248-249].

Таким чином, взаємодія АПФ з регуляцією судинного тонузу визначається складним механізмом, який включає в себе не тільки вплив на синтез вазоактивних речовин, але й регулювання окисно-відновних процесів та інших факторів, що визначають функцію ендотелію. Саме тому застосування середників що гальмують активність даного ферменту, а саме інгібіторів АПФ, вважається найбільш оптимальним і патогенетично обгрунтованим.

Порівнюючи дію ІАПФ з іншими гіпотензивними препаратами, можна дійти висновку, що простої нормалізації тиску для відновлення функції ендотелію є недостатньою. Дослідження свідчать, що ІАПФ можуть навіть покращувати стан ендотелію при нормальному АТ та ліпідному профілі ще задовго до виникнення самої АГ [248, 250].

Проте інгібітори АПФ значно відрізняються між собою за хімічною структурою, потужністю, біодоступністю, тривалістю дії та здатністю впливати на тканинну РААС. Залежно від хімічної структури частини молекули, яка зв'язується з АПФ, інгібітори АПФ можуть бути поділені на три групи: ті, що містять сульфгідрильну групу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильну групу (еналаприл, лізиноприл, раміприл, периндоприл, квінаприл, трандолаприл, спіраприл) або фосфінільну групу (фозиноприл) [248-250].

Серед літературних даних, починаючи з 1981 року відколи був зареєстрований каптоприл, існує безліч наукових праць про вищенаведені ефекти кожного з препаратів даної групи, проте лише деякі з них мають як наукове так і практичне значення [244-250].

Зокрема, найбільшу спорідненість до тканинної РААС має квінаприлат (активний метаболіт квінаприлу), який за показником тканинної афінності в 2 рази перевершує периндоприлат, в 3 рази – раміприлат і в 15 разів – еналаприлат [251-252].

Позитивний вплив квінаприлу на ЕД обумовлений не лише його модулюючим ефектом на метаболізм брадикініну та покращенням функції  $\beta$ 2-рецепторів, але також здатністю цього препарату відновлювати нормальну активність мускаринових (М) рецепторів ендотелію. Це призводить до опосередкованої дилатації артерій, викликаній рецепторзалежним збільшенням синтезу оксиду азоту. Існують наукові докази того, що квінаприл може впливати безпосередньо на синтез NO, що сприяє його модулюючому впливу на ендотелій [146, 253-254].

Попри велику роль препарату в корекції патогенетичних ланок ЕД, основний ефект його та точки прикладання все ж зосереджені на оксиді азоту. Він себе чудово зарекомендував у пацієнтів з АС та РА [255-256], проте не виявив переваги над ефектом плацебо у пацієнтів з ПС та ПсА. Поясненням цього може бути все ж значуща роль в процесах вазодилатації при даній патології іншого газотрансмітера – гідроген сульфід.

Крім того, члени французької служби фармаконагляду (French Pharmacovigilance) на чолі з Azzouz B., повідомили, що квінаприл поряд з деякими іншими антигіпертензивними препаратами рекомендують з обережністю до застосування у пацієнтів з псоріатичним процесом ураження [257].

Саме тому у пацієнтів з псоріатичною артропатією з метою можливої корекції АТ та ЕД, увагу привертає інший представник, донатор сульфгідрильних груп – Зофенаприл, котрий являється найновішим представником даної групи препаратів, був одобрений до використання FDA на початку ХХІ році [258].

В межах класу ІАПФ, він виділяється своїми фізико-хімічними властивостями, особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики. Зокрема, його виражена антиоксидантна активність, кардіоселективність та висока ліпофільність надають йому особливого клінічного значення. Завдяки цій властивості препарат легко проникає в органи та тканини, проявляючи особливу толерантність до тканин серця та судин і викликаючи значне (70-

90%, значення еквівалентні квінаприлу) пригнічення надмірної активності тканинної РААС в серці, при цьому ефект зберігається протягом 24 годин. Кардіопротективний ефект пов'язаний не лише з його антиоксидантною дією, але також здатністю активувати АТФ-залежні калієві канали. Антиоксидантна дія зофеноприла асоціюється із зменшенням пошкодження міокарда та швидким відновленням коронарного кровотоку в умовах ішемії-реперфузії. Це проявляється у зменшенні виділення креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази, а також у швидшому відновленні скорочувальної здатності лівого шлуночка [259-263].

Зофеноприл, який відноситься до класу довгодіючих сульфгідрильних інгібіторів АПФ, відрізняється від нессульфгідрильних представників цього класу за рядом особливостей [263-265]. Його унікальна молекула має дві сульфгідрильні групи, одна з яких утворює тіоетерний зв'язок з бензоїльним залишком, а інша тісно пов'язана з феніловим залишком. Присутність SH-груп в молекулі зофеноприла дозволяє йому збільшувати біодоступність та продукцію ендогенного гідроген сульфїду, що пояснює його антиоксидантну активність в серцевій тканині, спроможність протидіяти оксидантному стресу та зв'язувати вільні радикали, які грають важливу роль у пошкодженні та дисфункції судинного ендотелію [266-268]. Зофеноприл активує ендотеліальну NO-синтазу в більшій мірі, ніж майже всі інші інгібітори АПФ, які не мають SH-групи в структурі молекули, поступаючись лише Квінаприлу, що призводить до зменшення виділення вазоконстрикторних факторів та стимуляції продукції NO. Також Giovambattista Desideri та співавт (2008 р.), повідомляли, що активний метаболіт – зофеноприлат, в найбільшій мірі з поміж усіх інших представників його класу, знижував секрецію ET-1, одного з найпотужніших вазоконстрикторів [266].

Оскільки порушення ендотеліальної функції має велике значення у патогенезі АГ та атеросклерозу, NO-, H<sub>2</sub>S- селективна дія зофеноприлу робить його оптимальним препаратом для довготривалого лікування цих

захворювань [270-271]. Його антигіпертензивний ефект залишається вираженим протягом більше 24 годин при одноразовому прийомі в день, що забезпечує стабільний контроль АТ та профілактику кардіоваскулярних ускладнень, особливо в ранкові години [264]. У рандомізованих дослідженнях було підтверджено його ефективність та переносимість порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Накопичений досвід лікування зофеноприлом підтверджує його значення в клінічній практиці та ефективність у різних популяціях хворих [268].

Як повідомляє Lareb (національний центр з нагляду за безпекою лікарських засобів та вакцин в Нідерландах), за період з 1996 по 2015 рік було отримано 25 звітів про погіршення чи загострення псоріазу на фоні прийому таких ІАПФ як: каптоприл, еналаприл, фозіноприл, лізіноприл, периндоприл, квінаприл та раміприл [272]. Даних за весь час спостережень про можливий взаємозв'язок між зофенаприлом та загостренням шкірного ПС не виявлено.

Однак цей ІАПФ, попри те, що він вивільняє та впливає на біосинтез гідроген сульфідну, не може розглядатись як його клінічно значимий донатор через порівняно «низьку» дозу, яка використовується для корекції АТ, а лише як препарат, що має регулюючий вплив на біодоступність та продукцію ендогенного  $H_2S$ . Збільшення терапевтичної дози з метою зростання продукції сірководню є цілком необґрунтованим, оскільки може викликати ряд побічних ефектів, включаючи гіпотонію.

Саме тому в 21 столітті, коли відома роль гідроген сульфідну як важливого газотрансмітера, перед науковим світом стоїть завдання пошуку його активного донатора. Нажаль, досі відсутні чіткі рекомендації щодо корекції дефіциту сірководню попри його відому роль в ключових процесах функціонування ендотелію та СС системи в цілому, а основні теоретично можливі препарати (GYY4137, NaSH, AP67 та AP105, АТВ-337 і ACS-15, реактив Лавессона, Дитіолтіони, Арилтіоаміди) котрі можуть бути

використанні з цією метою, досі знаходяться на стадії клінічних або ж навіть хімічних випробувань [25, 152, 169, 273-274].

Відсутність таргетної корекції дефіциту  $H_2S$  за рахунок зовнішнього його поповнення (донатора) змушує звертати увагу науковців на першопричину такого стану (дефіцит коферментів, аліментарного надходження, інтоксикації, захворювання та ін), а також пошук можливих інших способів впливу на біосинтез. Як повідомляють в своїй останній праці Xiran Lin та співавт (2019р, США), у пацієнтів з ПС, базуючись на патофізіологічних механізмах, вирішенням даного питання є корекція ГГЦ [275].

Також варто відмітити, що надлишок гомоцистеїну інгібуючи NO-опосередковану релаксацію та релаксацію, пов'язану з ендотелійзалежною гіперполяризацією, в резистивних артеріях, викликає ЕД, через що і вважається незалежним предиктором СС подій. Одним із механізмів даного порушення, є прискорення ендотеліального старіння через епігенетичну регуляцію зворотної транскриптази теломерази [21, 24, 276]. Також було встановлено, що підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі знижує гіпотензивний ефект ІАПФ [158]. Тож корекція ГГЦ має в даному випадку потрібне значення, по перше зниження кардіоваскулярного ризику шляхом знешкодження негативного впливу надлишку ГЦ на ендотелій, по друге – нормалізація рівня  $H_2S$ , і по третє – позитивний вплив на нормалізацію АТ, як згадувалось раніше.

Загальні підходи до зниження рівня ГЦ в плазмі крові можна умовно розглядати у чотирьох категоріях [277-278]:

1. Приділення уваги здоровому способу життя, що включає раціональне харчування, що надає організму всі необхідні поживні речовини, особливо вітаміни групи В (В6, В9, В12), а також відмова від шкідливих звичок, таких як куріння, зловживання алкоголем та кавою, а також уникання гіподинамії. Ці заходи допомагають зменшити ризик виникнення підвищеного рівня гомоцистеїну.

2. Вилучення або обмеження вживання препаратів, які можуть сприяти підвищенню рівня гомоцистеїну в плазмі крові (оральні контрацептиви, метотрексат, сульфасалазин, теофілін, ізоніазид, карбамазепін, фенобарбітал, левадопа, вальпроат).

3. Застосування лікарських засобів та заходів, спрямованих на зниження рівня ГЦ в крові.

4. Боротьба з ускладненнями, характерними для підвищеного рівня ГЦ, такими як оксидантний стрес, гіпометилування, гіперкоагуляція, зниження функції ендотелію та інші.

Як було наведено в попередньому розділі, більшість дослідників розглядають нормальний рівень ГЦ в плазмі крові до 15 мкмоль/л. Проте, у пацієнтів з запальними ревматологічними захворюваннями та високим ризиком СС подій, рекомендується дотримуватися цільового рівня до 10 мкмоль/л [24-25]. З цією умовою логічно розпочинати гіпогомоцистеїнемічну терапію лише при вмісті ГЦ 10 мкмоль/л та вище.

Середники, які спрямовані на зниження рівня ГЦ, включають речовини, що містять тіолову групу ( $\text{SH}^-$ ). Ці речовини формують дисульфідні сполуки з ГЦ або вивільняють його з таких сполук. Важливим є той факт, що лише вільний гомоцистеїн ( $\text{fHcy}$ ) піддається нирковій (клубочковій) фільтрації та виводиться з сечею. Таким чином, відновники, які перетворюють зв'язаний ГЦ у вільний, можуть активувати його екскрецію та знижувати рівень в плазмі крові. Проте, важливо враховувати, що використання таких речовин може мати інші фармакологічні властивості, обмеження та можливі ускладнення [25, 277].

За результатами багатьох досліджень, найбільш ефективним методом корекції ГГЦ в плазмі крові, а також профілактики та лікування ускладнень, пов'язаних із підвищеним гомоцистеїном, є патогенетично обґрунтоване застосування вітамінів групи В (В6, В9, В12) [276-283]. Дослідження показують, що високі дози цих вітамінів в комбінації або окремо мають

значний гіпогомоцистеїнемічний ефект. Наприклад, Постовітенко та співавт повидомляють, що використання комбінації вітамінів В6, В9 та В12 в дозах 10 мг/добу, 1 мг/добу та 0,4 мг/добу відповідно приводить до зниження рівня гомоцистеїну в крові майже на 60%.

Також відомо, що зменшення рівня ГЦ в плазмі крові можна досягти застосуванням речовин, які утворюються під час метилювання, таких як креатин, бетаїн та холін [277-281].

В ході довгострокової спільної роботи Інституту фармакології та токсикології АМН України та Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова був розроблений новий вітамінно-мікроелементний комплекс (ВМК) гіпогомоцистеїнемічної дії. У складі комплексу високі дози вітамінів В6, В9, В12 (10; 2 та 0,2 мг відповідно), а також суміш координаційних сполук цинку, хрому з N-2,3-диметилфенілантраніловою кислотою, ванадат амонію та допоміжні речовини [284]. Вибір цих мікроелементів зумовлений тим, що ферменти метилювання гомоцистеїну є Zn-залежними металоензимами, а більшість мікроелементів, включаючи ванадій та хром, є важливими для нормальної функції серцево-судинної системи.

#### Висновок

На основі проаналізованих даних можна зазначити, що особи, які страждають на ревматичні захворювання, проявляють підвищену схильність до серцево-судинних захворювань. За порівняно короткий період, протягом якого висвітлюються та накопичуються наші знання про псоріатичну артропатію, дані, що стосуються взаємозв'язків між цією патологією та захворюванням СС системи, залишаються обмеженими і протирічними.

Підсумовуючи даний розділ, варто відмітити, що усі автори, що вивчають проблему взаємозв'язку ПсА, ПС і СС патології вказують на те, що досі достеменно невідомо, чи являється ураження серця і судин системним

проявом псоріатичної артропатії або остання та атеросклероз є самостійними станами, що мають схожі патогенетичні механізми.

Виявлено, що ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань у осіб із аутоімунними запальними недугами (включаючи ПсА) значно вищий, ніж у загальній популяції. Основною причиною цього є тривале та прогресуюче системне запалення [285]. Зростання ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів із системною запальною відповіддю, ймовірно пов'язане з активацією та дисфункцією ендотелію, що в подальшому може сприяти розвитку атеросклеротичних та атеротромботичних уражень, ремоделюванню судинної стінки та міокарда.

Саме тому основна увага дослідників спрямована на розробку неінвазивних методик вивчення процесів, що обумовлюють розвиток ураження кардіоваскулярної системи в умовах системного запалення (дисфункція ендотелію, серцево-судинне ремоделювання, розвиток атеросклерозу). Використання таких методів безумовно полегшить діагностику патології СС системи на всіх стадіях її розвитку в умовах широкої клінічної практики з метою своєчасного виявлення та корекції виявлених змін.

Особливості розвитку ЕД вельми добре і детально розглянуті у осіб з РА, СЧВ та АС [26, 28, 120-122, 194, 210 286]. Водночас, поряд з доволі широкою поширеністю ПсА серед пацієнтів ревматологічного профілю, дана проблема досить обмежено дискутується та досліджується серед даної ніши осіб.

Майже відсутні дані про вплив активності системного запаленого процесу, гіпертонії та традиційних факторів СС ризику на стан та функціонування ендотелію у хворих на ПсА, відсутні дані про можливості корекції дисфункції ендотелію в рамках протизапальної терапії. Обмаль робіт, присвячених вивченню взаємозв'язку ЕД при ПсА із порушенням сульфовмісних сполук, зокрема таких як гомоцистеїн та сірководень.



У проаналізованих дослідженнях не був проведений аналіз особливостей СС патології при різних клінічних варіантах захворювання, оцінювалися лише класичні фактори ризику, і використовувалися неспецифічні шкали та індекси для оцінки останнього. Також, не розглядалися комплексні шкали оцінки активності, а обмежувалися певними показниками, такими як ШОЕ та СРБ. У дослідженнях відсутній аналіз впливу ендотелію в контексті даної патології та аналіз механізмів формування раннього атеросклеросклеротичного ураження в даної когорти пацієнтів, не описані механізми та новітні фактори СС ризику, зокрема такі як ГЦ та порушення його обмінних процесів, що лежать в основі підвищення частоти виявлення кардіоваскулярної патології.

Вивчення механізмів і закономірностей розвитку ураження СС системи в умовах системного запалення може сприяти розробці ефективних профілактичних і лікувальних заходів, сприяючих зниженню кардіоваскулярної захворюваності та смертності у хворих з запальними захворюваннями суглобів, включаючи ПсА.

Узагальнюючи ці дані, слід відзначити, що на сьогоднішній день існують можливості медикаментозної корекції дисфункції ендотелію, проте досягнуті ефекти вимагають повного багатогранного вивчення та оцінки. Належить зауважити, що ефективність цих заходів вимагає подальшого розгляду та вивчення, оскільки речовини, що впливають на судинний тонус, можуть мати різноманітні вторинні ефекти, що потребують уважного моніторингу та додаткового дослідження під час лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методи дослідження

У роботі передбачалось оптимізувати якість надання допомоги хворим на ПсА на стаціонарному, амбулаторному етапах, в тому числі при диспансерному нагляді з урахуванням провідних медичних, соціально-гігієнічних факторів. Дослідження були виконані з дотримання основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р., в яких людина виступає їх об'єктом.

Матеріалом дослідження слугували клінічні спостереження, що включали загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методики.

Діагноз ПсА верифіковано згідно з існуючими настановами і наказом МОЗ України від 20.11.2015 р., № 762 [287].

Відповідно до поставлених мети і завдань дослідження обстежено 133 пацієнта на ПсА, які перебували на лікуванні в Тернопільській обласній лікарні м. Тернополя у 2018-2022 р.

Критеріями включення в дослідження були:

- достовірний, згідно з критеріями CASPAR, діагноз ПсА [1, 3, 288-289];
- інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- наявність артриту, асоційованого з іншими ревматологічними захворюваннями, хворобою Крона, неспецифічним виразковим колітом, хворобою Лайма;

- наявність клінічно значущих вад серця (вроджених або набутих); ІХС, маніфестного периферичного атеросклерозу, недостатність кровообігу будь-якого генезу;
- цукрового діабету;
- важке ураження печінки (активний гепатит, цироз);
- важке ураження нирок (амілоїдоз чи інша патологія з розвитком хронічної ниркової недостатності);
- інші хронічні захворювання у фазі загострення (виразкова хвороба, холецистит, пієлонефрит та ін.).
- вагітність.

З метою мінімізації можливого впливу на результати лабораторних та інструментальних показників враховувалися дані про захворювання на COVID-19 та статус вакцинації пацієнтів. Тому включення в дослідження проводилося не раніше, ніж через три місяці після вакцинації або одужання від захворювання.

Відповідно до вищевказаних критеріїв з подальшого дослідження виключено 36 осіб. Таким чином, остаточно в дослідження були включені 97 пацієнтів з ПсА (60 чоловіків і 37 жінок).

### 2.1.1 Загально-клінічне обстеження пацієнтів

Всім пацієнтам, які підписали інформовану згоду, виконувалися такі дослідження:

а. об'єктивне обстеження пацієнта з вимірюванням маси тіла, росту, та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2. \quad (2.1)$$

б. вимірювання артеріального тиску та підрахунок частоти серцевих скорочень.

с. суглобовий рахунок: підрахунок числа болючих і припухлих суглобів, кількість дактилітів та ентезитів, а також тип ураження за Moll і

Wright [21]. Це були: (1) дистальний варіант – ізольоване ураження дистальних МФС кистей та стоп; (2) асиметричний моно/ олігоартрит із ураженням  $\leq 4$  суглобів; (3) поліартрит (ревматоїдоподібний) з ураженням  $\geq 5$  суглобів; (4) arthritis mutilans, сильно деформуючий артрит, або лізис суглоба чи анкілоз; та (5) спондилоартрит ізольований або в поєднанні з периферичним артритом.

d. загальна оцінка інтенсивності больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, мм);

e. загальний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів та визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду; біохімічне дослідження крові: визначення рівнів глюкози, загального білка, білірубіну, сечовини, креатиніну, загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), індексу атерогенності (ІА) [290-292]:  $IA = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ ); тригліцерид-глюкозного індексу ( $TYG = \ln(\text{тригліцериди натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}) / 2$ ); СРБ та РФ; гомоцистеїну та гідроген сульфїду з визначенням показника обміну ендогенних тіолів – співвідношення рівнів гідроген сульфїду до гомоцистеїну – Hydrogen Sulfide/Homocysteinemia ( $H_2S/Hcy$ ) Ratio [22].

f. електрокардіографія;

g. МРТ, КТ, рентгенологічне дослідження крижово-клубових зчленувань, хребта та інших суглобів при наявності клінічних ознак їх ураження;

h. Заповнення анкет та опитувальників: Якість життя пацієнтів оцінювалась за допомогою індексу оцінки впливу ПсА на якість життя пацієнтів – PsAID (PsA Impact of Disease), що включає 12 запитань, які оцінюють різні аспекти впливу артриту на пацієнта: фізичні обмеження, біль, втому, якість сну, емоційний стан та інші показники. Кожне питання оцінюється на шкалі від 0 до 10 балів, де 0 – жодного впливу, а 10 –

максимальний вплив та має свій індекс множення, отриманий результат ділиться на 20. Інтерпретація та порівняння ґрунтується на оцінці числового показника на протязі певного періоду або ж до та після лікування, при чому чим вищий результат тим гірший стан пацієнта. HAQ–DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) – спеціалізованого та валідованого індексу функціональних порушень. Оцінювалось середнє значення на основі 20 запитань у восьми категоріях функціонування – одягання, підйом, їжа, ходьба, гігієна, досягання, стискання та повсякденна діяльність. Оцінки від 0 до 1, як правило, вважаються легкими або помірними труднощами, 1-2 – помірними або важкими, а 2-3 – важкими або дуже важкими (чим вищий показник, тим гірше фізичне функціонування хворого) [293-294].

#### 2.1.2 Оцінка активності псоріатичного артриту та тяжкості ураження шкірного процесу

На сьогодні відсутні єдиний метод оцінки активності цього захворювання. Передусім, в більшості наукових досліджень, присвячених діагностиці, часто спостерігається відсутність чіткого кореляційного зв'язку між рівнем запальних маркерів та клінічними проявами активності та тяжкості ураження шкірного процесу [1-3].

У нашому дослідженні був використаний загальноприйнятий опитувальник DAPSA, який на сьогоднішній день стає все більш популярним у клінічній практиці, де бал <4 вказує на ремісію, >4≤14 – низький рівень активності (I ст.), бал >14≤28 – на середній рівень активності (II ст., та бал >28 – на високий рівень активності захворювання (III ст.) [89].

В ряді проведених досліджень він продемонстрував перевагу над класичним індексом DAS28 (Disease Activity Score) та спеціально розробленими GRACE (Grappa Composite score) та PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score). Останній є цікавим інструментом для оцінки активності псоріатичного артриту. Проте він не володіє перевагою над

показником, що використовувався, оскільки згідно сучасних рекомендацій по лікуванню спондилоартриту, включаючи ПсА, за принципом T2T (treat-to-target), ремісія по індексу DAPSA визнана як ціль терапії на рівні з досягненням мінімальної активності недуги (Minimal Disease Activity, MDA), тим більше, що продемонстрований її зв'язок з більшістю валідованими показниками поліпшення функціонального стану хворих та затримкою структурного пошкодження суглобів. Важливо відзначити, що для розрахунку PASDAS потрібно, крім інших параметрів, заповнити анкети SF-36 (The Short Form (36) Health Survey). Це може впливати на об'єктивність оцінки клінічної активності захворювання [91].

Характер псоріатичного ураження шкіри описували із зазначенням форми шкірного псоріазу (вульгарний, ексудативний, пустульозний Пс або псоріатична еритродермія), стадії процесу (прогресування, стабілізації і регресу), визначенням індексу PASI (Psoriasis Area Severity Index) – основного показника клінічних проявів псоріазу, котрий враховує не тільки поширеність шкірних маніфестацій недуги, а й вираженість кожної з характеристик псоріатичної бляшки (еритеми, лущення та інфільтрації). Так псоріатичне ураження вважалось легким, якщо значення PASI становило менше 10, середнього ступеня тяжкості – при значенні від 10 до 20 і важким – більше 20 відповідно [68].

### 2.1.3 Оцінка серцево-судинного ризику

Для з'ясування ризику СС захворювань та її ускладнень у пацієнтів з ПсА проводили оцінку таких факторів [17]:

- вік (>45 років у чоловіків і >55 років у жінок вважається фактором ризику розвитку ІХС);

- обтяжена спадковість по ІХС (інфаркт міокарда або раптова смерть у родичів I лінії у віці <55 років у чоловіків і <65 років у жінок); додатково ми також враховували обтяжену спадковість з раннього розвитку АГ;

- надлишкова маса тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>) або ожиріння (ІМТ 30 і більше кг/м<sup>2</sup>);
- статус тютюнопаління;
  - артеріальна гіпертензія (згідно з рекомендаціями ВООЗ, європейської групи ESC/ESH від 2018 років [295]) визначалось як підвищення АТ вище 139 і 89 мм рт.ст., виявлене як мінімум при триразовому вимірюванні);
- гіпер- і дис- ліпідемія (рівні ЗХ >5,2 ммоль/л, ЛПНЩ >3 ммоль/л, ТГ >1,7 ммоль/л, ЛПВЩ <1,0 ммоль/л для чоловіків і <1,2 ммоль/л для жінок);
- наявність цукрового діабету.

Протягом останніх років для оцінки ризику розвитку кардіоваскулярних недуг в літературі часто використовували Фрамінгемську шкалу, створену на основі даних популяційного дослідження The Framingham Heart Study [296-297]. Ця шкала враховує такі параметри, як стать, вік, рівень загального холестерину (ЗХ), рівень АТ, наявність цукрового діабету (ЦД) і статус куріння.

З метою визначення 10-річного фатального ризику розвитку СС захворювань досить часту в наукових дослідженнях використовують шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), яка також враховує вік (лише для осіб старших за 40 років), стать, систолічний АТ, рівень ЗХ та статус куріння [296-297].

Проте, вищезгадані шкали не враховують ряд традиційних факторів ризику, таких як спадковість, надлишкова маса тіла, рівень інсуліну у крові, тригліцериди та холестерин низької щільності, а також факторів нового покоління, таких як рівні С-реактивного білка, фібриногену, гомоцистеїну, а також показники стану ендотелію та товщину комплексу інтима-медіа тощо.

В нашій роботі для прогнозування ризику розвитку кардіоваскулярних недуг протягом наступних 10 років була використана QRISK®3-2018, що є алгоритмом оцінки кардіоваскулярного ризику Q-RESEARCH. Ця шкала відзначається врахуванням ряду факторів ризику, включаючи традиційні та

нові, такі як співвідношення загального холестерину та холестерину низької щільності, індекс маси тіла, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця, етнічна приналежність, прийом антигіпертензивних препаратів та наявність системного запального захворювання [298-300]. Це дозволяє отримати прогноз ризику, заповнивши лише декілька параметрів, що робить його зручним як для медичного практикуючого персоналу, так і для самостійного використання пацієнтом [301].

#### 2.1.4 Визначення інсулінорезистентності

Найпоширеніші методики визначення інсулінорезистентності (IP) досить проблематично застосовувати для широких верств населення (золотим стандартом є метод еуглікемічного гіперінсулінемічного клемпа, запропонований R. DeFronzo та R. Andres в 1979 р. [302]), особливо коли є потреба охопити велику кількість пацієнтів з метою виявлення її як фактора СС ризику та ризику цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Саме тому простими та доступними скринінговими методами та маркерами IP, досі, в третьому десятилітті 21 сторіччя, є тригліцерид-глюкозний індекс (TYG) [303] та індекс НОМА (homeostatic model assessment, D. Matthews, 1985р.) [304].

Тригліцерид-глюкозний індекс – це доступний та простий маркер для виявлення інсулінорезистентності, котрий також і придатний для скринінгового застосування. Даний індекс визначався серед обстежених хворих, оскільки він є незалежним маркером резистентності до інсуліну, його можна використовувати як відносно простий неінвазивний тест для прогнозування СС ризику, як первинну альтернативу більш складним дослідженням. Він легко розраховується за рівнями глюкози та тригліцеридів натще ( $TYG = \ln [\text{тригліцериди натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2$ ), що робить його потенційно цінним інструментом для клінічної практики, особливо на етапі надання первинної та вторинної медичної допомоги, де виконання більш складних методів є технічно та інструментально неможливим [303].



В роботі Li-Chan Tao та співавт., 2022р., базуючись на результатах багатьох клінічних досліджень (зокрема Guerrero-Romero F., 2010 р., Vasques A.C., 2011 р., Lee S.H., 2014р.) підтверджено високу чутливість (96,5 %) та специфічність (85,0 %) TyG індексу для оцінки IP та дещо вищу чутливість порівняно з індексом HOMA ( TyG index: 0.79, HOMA-IR index: 0.77) [303]. Крім того, нещодавні дослідження продемонстрували, що індекс TyG є незалежним предиктором прогнозу у пацієнтів із СС захворюваннями та з діабетом або без нього, що свідчить про його потенційну клінічну важливість у прогнозуванні кардіоваскулярного ризику [305].

Згідно з даними дослідження Salazar J. та співавт., 2017р., проведеного для загальної популяції, ризик розвитку інсулінорезистентності визначається при індексі TyG > 4,49 (чутливість 82,6 %, специфічність 82,1 %), а підвищений ризик виникнення ЦД 2 типу рекомендують до діагностики в осіб з TyG >8.8 [306].

#### 2.1.5 Оцінка профілю коморбідної патології

Для розрахунку індексу коморбідності та визначення 10-річної виживаності пацієнтів з ПсА використовували індекс коморбідності Чарльсона (CCI) та індекс коморбідності ПсА (PsA-Comorbidity Index, PsACI) [111-114]. CCI широко визнаний, часто цитується і широко використовується в медичній практиці як добре зарекомендувавший себе інструмент для оцінки коморбідності в клінічних дослідженнях. Однак його практичне застосування стикається з певними труднощами. Подібно до більшості узагальнюючих показників коморбідності, він слугує загальним індексом, якому бракує підвищеної специфічності для окремих захворювань. Його розробка в першу чергу була спрямована на врахування супутніх захворювань прогностичних у статистичних моделях [111-112].

На відміну від цього, PsACI спеціально розроблений для пацієнтів з ПсА, надаючи лікарям більш цілеспрямований і специфічний підхід до

оцінки та лікування супутніх захворювань у їхній стандартній практиці. Цей індекс був розроблений, валідизований і вперше представлений на конгресі EULAR 2016 року. За допомогою багатовимірного регресійного аналізу було визначено загалом 29 супутніх захворювань, і на основі коефіцієнтів регресії цих змінних була створена система оцінювання, що дозволила отримати діапазон оцінок від 0 до 37 балів [109-110, 114]. Також авторами визначено точку відсікання 8 балів, яка показала чутливість 97,5 % та специфічність 87 %.

#### 2.1.6 Визначення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії

Для візуалізації загальних сонних артерій ми використовували ультразвуковий комплекс, в В-режимі з використанням лінійного датчика 7 МГц. Вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) загальної сонної артерії проводилося в її дистальному відділі на відстані 1 см вище від області біфуркації з обох боків. У подальшому аналізі враховувалися максимальні значення. ТКІМ < 1 мм розглядалася як нормальна, в діапазоні 1,0-1,3 мм вказувала на збільшення товщини стінки загальної сонної артерії, а ТКІМ більше 1,3 мм розцінювалася як ознака атеросклеротичної бляшки [307].

#### 2.1.7 Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію

Оцінку вазорегулюючої функції ендотелію проводили з залученням ультразвукового комплексу, обладнаного лінійним датчиком 7 МГц. Дослідження включало дуплексний режим (спектральний аналіз Доплерівського сигналу та ультразвукове сканування в режимі В). Здійснювали проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежний стимул) і нітрогліцерином (ендотелійнезалежний стимул) [308].

Під час проби з *реактивною гіперемією* пацієнт перебував в горизонтальному положенні. Дослідження починалося в стані спокою, після 10-хвилинного періоду адаптації. Оцінка плечової артерії проводилася на

відстані 2-5 см вище ліктьового згину. Вимірювали вихідний діаметр плечової артерії, товщину стінки та вихідну швидкість кровотоку. Артеріальну оклюзію виконували за допомогою пневматичної манжети, яка розташовувалася на плечі проксимально до вище зазначеної ділянки. Тиск у манжеті перевищував систолічний артеріальний тиск на 30 мм рт.ст. Під час 5-хвилинної оклюзії контролювали відсутність кровотоку за допомогою доплерографії. Після відміни оклюзії спостерігали за реактивною гіперемією та дилатацією судини. Діаметр плечової артерії та швидкість кровотоку визначали кожні 15 секунд протягом першої хвилини після відміни оклюзії.

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) розраховували за формулою:

$$\text{ЕЗВД} = (D60 - d0) \times 100 \% / d0, [14] \quad (2.2)$$

де  $d60$  – діаметр плечової артерії через 60 секунд після відновлення кровотоку,

$d0$  – вихідний діаметр плечової артерії.

Пробу з нітрогліцирином проводили через 10-15 хвилин після виконання проби з реактивною гіперемією та відновлення діаметра плечової артерії і доплерографічних показників кровотоку до вихідних значень. Пацієнт отримував сублінгвально нітрогліцирин у дозі 500 мкг, і впродовж наступних 5 хвилин вимірювали діаметр плечової артерії.

Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) на тлі прийому нітрогліцирину розраховували за допомогою формули:

$$\text{ЕНВД} = (D5 - D0) \times 100 \% / d0, (6) \quad (2.3)$$

де  $d5$  – діаметр плечової артерії через 5 хвилин після прийому нітрогліцирину,

$d0$  – вихідний діаметр плечової артерії.

Для оцінки співвідношення між ЕНВД і ЕЗВД розраховували індекс реактивності (ІР) плечової артерії за формулою:

$$\text{ІР} = \text{ЕНВД} / \text{ЕЗВД}. \quad (2.4)$$

### 2.1.8 Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин у периферичній крові

Визначення рівня циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у периферичній крові, яке вважається маркером дисфункції та ушкодження ендотелію [309-310], проводили за методикою J. Hladovec (1978) [311-312]. Цей метод ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами та наступному осадженні тромбоцитів за допомогою аденозиндифосфату.

Забір крові обсягом 5 мл проводили з медіальної або латеральної підшкірної вени руки, в якості стабілізатора використовувався 3,8% цитрат натрію в співвідношенні 1:9 з кров'ю. Для отримання плазми, багатой тромбоцитами, безпосередньо після забору крові, центрифугували протягом 10 хвилин при 2000 об/хв. Потім 1 мл отриманої плазми змішували з 0,2 мл аденозиндифосфату натрію концентрацією 1 мг/мл

Отриману суміш перемішували механічним способом на протязі 10 хвилин обережним струшуванням пробірки, після чого знову центрифугували вищезгаданим режимом з метою видалення агрегатів тромбоцитів. Вільний від тромбоцитів супернатант переносили в іншу ємність і продовжували центрифугувати при 3000 об/хв протягом 15 хв для осадження ендотеліальних клітин. Далі видалялась надлишкова плазма, а отриманий осад суспендували в 0,1 мл 0,9% розчину NaCl. Камера горяєва заповнювалась отриманою суспензією. Ендотеліальні клітини ідентифікували і підраховували за допомогою фазово-контрастної мікроскопії в двох сітках камери. Для вираження вмісту ЦЕК у 1 літрі крові отриманий результат множили на  $10^4$ , оскільки враховували співвідношення між кількістю виявлених ендотеліальних клітин і обсягом камери Горяєва.

### 2.1.9 Визначення вмісту гомоцистину та гідроген сульфїду

Визначення рівнів гідроген сульфїду та ГЦ у пацієнтів проводилося на основі біохімічних досліджень крові. Для визначення рівнів ГЦ

використовувався метод імуноферментного аналізу з використанням відповідних наборів (Axis® Homocysteine EIA). Референтні значення для даних показників були встановлені на основі попередніх досліджень та літературних джерел [313-314], так зокрема нормальний рівень знаходиться в діапазоні від 5 до 15 мкмоль/л, в той час як легке підвищення становить від 15 до 30 мкмоль/л, помірне – від 30 до 100 мкмоль/л, а значення >100 мкмоль/л класифікується як тяжка ГГЦ.

Для вимірювання рівнів сірководню використовувався спектрофотометричний метод з так званою «цинковою пасткою», заснований на реакції утворення тіоніну (барвника фіолетового кольору, здатного до флюоресценції) в реакції між сульфід-аніонами (зв'язаними за допомогою ацетату цинку) та пара-фенілендіаміном в кислому середовищі в присутності хлориду заліза (III) [315]. Оскільки досі даних про сірководень, як «новітній» газотрансмітер, обмаль, референтні значення в крові залишаються суперечливими. З моменту відкриття його ключових ендогенних функцій нормальними значеннями в периферичній крові вважались коливання від 10 до 100 мкмоль/л [316], проте більш сучасні методи обстеження, котрі дозволяють швидко зв'язати та ізолювати сульфідні засвідчили, що рівень H<sub>2</sub>S у обстежених здорових осіб становив від 35 до 80 мкмоль/л [317-318].

Для додаткової оцінки взаємозв'язку між рівнями H<sub>2</sub>S та ГЦ у пацієнтів, використовувався індекс – Hydrogen Sulfide/Homocysteinemia (H<sub>2</sub>S/Hcy) Ratio, який розраховувався як співвідношення рівнів гідроген сульфіді до гомоцистеїну [22].

## 2.2 Дизайн дослідження

Після відбору в дослідження хворих на ПсА (n=97 (100 %)) було розподілено на пацієнтів з ПсА без АГ (I група, n=58, (59,8 %)) та з АГ (II група, n=39 (38,2 %)). Також пацієнти групувались в залежності від ступеня

активності недуги (за DAPSA) з метою визначення впливу запального процесу на клініко-лабораторні показники недуги (I ст., n = 18 (18,6 %), II ст., n = 48 (49,5 %), III ст., n = 31 (32,0 %)).

При проведенні неінвазивних методів обстеження у 73 (75,3 %) хворих виявлено значення ЕЗВД < 10 %, а у 24 осіб (24,7 %) – > 10 % відповідно, що відповідає нормальним значенням. У зв'язку з цим усім хворим було проведено аналіз досліджуваних показників від наявності або відсутності дисфункції ендотелію.

Також пацієнти розподілялись в залежності від наявності гіпергомоцистеїнемії. Так наявність підвищеного рівня ГЦ (> 10 мкмоль/л) виявлено у 77 осіб (79,4 %), а у 20 (20,6 %) значення відповідали нормі.

Групу контролю склали 30 клінічно здорових осіб (19 чоловіків та 11 жінок) у віці ( $35,3 \pm 0,6$ ) років, які не мали АГ, ІХС та її еквівалентів. Клініко-лабораторні дані отримані після комплексних обстежень наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Клініко-лабораторні показники у пацієнтів групи контролю ( $M \pm m$ )

Показник	Група контролю, n=30
1	2
Середній вік, років	$35,8 \pm 3,36$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,81 \pm 2,71$
Загальний білок, г/л	$70,74 \pm 4,16$
АСТ, Од/л	$11,52 \pm 1,79$
АЛТ, Од/л	$14,52 \pm 1,81$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$9,38 \pm 0,91$
Креатинін	$74,5 \pm 3,15$

Продовження таблиці 2.1

1	2
Сечовина	4,09 ± 0,56
Глюкоза, ммоль/л	4,71 ± 0,87
ЗХ, ммоль/л	4,85 ± 0,37
ЛПВЩ, ммоль/л	1,39 ± 0,11
ЛПНЩ, ммоль/л	2,87 ± 0,32
ТГ, ммоль/л	1,48 ± 0,22
ІА, у.о.	2,51 ± 0,18
Ліпопротеїн А, мг/дл	15,45 ± 1,95
Індекс ТуG, у.о.	8,31 ± 0,57
Сечова кислота, мкмоль/л	323,56 ± 8,26
Фібриноген, г/л	3,01 ± 0,67
ГЦ, мкмоль/л	8,88 ± 1,01
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	51,21 ± 8,18
H <sub>2</sub> S/Hcy, у.о.	5,77 ± 0,97
ТКІМ сонних артерій, мм	0,88 ± 0,05
СРБ, мг/л	2,11 ± 0,19
ШОЕ, мм/год	5,73 ± 0,45
САТ, мм рт. ст.	118,99 ± 5,15
ДАТ, мм рт. ст.	78,98 ± 5,15

### 2.3 Методи лікування хворих

Особи, в яких значення ЕЗВД були >10 % (24 (28,2 %)), демонстрували нормальні показники ліпідного обміну та не мали АГ, тому вони не потребували специфічної терапії та отримували лише стандартне протокольне лікування (СПЛ) ПсА: використання НПЗП у добових дозах:

диклофенак натрію 150 мг/добу або мелоксикам 15 мг/добу і в залежності від наявності показань – ХМАРТ (метотрексат).

З метою визначення ефективності лікування, з врахуванням значень порушеної ЕЗВД (< 10 %), хворі в залежності від наявності чи відсутності АГ та ДЛ були розподілені на I-A групу (n=17, (ДЛ (+), АГ (-)), I-B (n=11, ДЛ (-), АГ (+)), II-A групу (n=17, ДЛ (+), АГ (-)) та II-B (n=11, ДЛ (-), АГ (+)) відповідно. Пацієнти по групах розподілялись рандомно, з репрезентативними середніми значеннями ліпідного профілю, ЕЗВД та АТ.

III групу склали пацієнти, що страждали на АГ та мали порушений ліпідний обмін (n=17, ДЛ (+), АГ (+)).

Стандартне лікування, на додаток до протокольної терапії ПсА (за ACR 2019, EULAR 2019 [1, 319]) включало застосування у I-A групи аторвостатину (Аторіс, реєстраційне посвідчення UA/5302/01/03 від 13/07/2018 згідно з наказом МОЗ № 1866 від 30.10.2023 [321]), а I-B групи – раміприлу (препарат Рамізес, реєстраційне посвідчення UA/10982/01/04 від 27/12/2019 згідно з наказом МОЗ № 1397 від 03.08.2023 [320]) відповідно, а модифіковане – у II-A групі розувастатин (препарат «Клівас» [323], реєстраційне посвідчення № UA/12971/01/01 від 06/07/2018 згідно з наказом МОЗ №1648 від 19/09/2023) в початковій дозі 5-10 мг в залежності від вихідного рівня ЛПНЩ та у II-B групі – ІАПФ, зофенаприл (препарат «Зокардіс» [322], реєстраційне посвідчення UA/3246/01/01 від 11/11/2020 згідно з наказом МОЗ № 1399 від 03.08.2023) в дозі 15-30 мг на добу залежно від величин АТ.

Пацієнти III групи, у яких була діагностована АГ та ДЛ, відповідно отримували модифіковане лікування комбінацією Розувастатину та Зофенаприлу.



## 2.4 Оцінка ефективності проведеної терапії

Оцінку ефективності призначеної терапії проводили використовуючи індекс PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Він був розроблений спеціально для ПсА як композитний індекс реагування на лікування.

PsARC складається з чотирьох компонентів [91, 143]:

- Оцінка болю в суглобах за допомогою 68/66-суглобового підрахунку;
- Оцінка набрякості суглобів за допомогою 68/66-суглобового підрахунку;
- Оцінка пацієнтом свого загального стану здоров'я;
- Глобальна оцінка лікарем стану пацієнта.

За поліпшення вважається зменшення загальної оцінки активності на 1 і більше пунктів як пацієнтом, так і лікарем, у поєднанні зі зменшенням рахунку болючих або припухлих суглобів на 30% і більше. За погіршення стану вважається збільшення загальної оцінки активності на 1 і більше пунктів як пацієнтом, так і лікарем, у поєднанні зі збільшенням рахунку болючих або припухлих суглобів на 30% і більше. Відповідь на терапію вважається покращенням двох із чотирьох зазначених критеріїв (при цьому один із них обов'язково пов'язаний з рахунком суглобів), при відсутності погіршення за будь-яким показником.

## 2.5 Статистичний аналіз

Статистичний аналіз здійснено за допомогою стандартного пакету програм IBM SPSS Statistics 27.0 for Windows (SPSS Inc., США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) і Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

При проведенні статистичної обробки даних використовували методи описової статистики, характер розподілу даних оцінювали графічним

методом та з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Характер розподілу вважали нормальним при значенні  $p > 0,05$  та  $p > 0,2$  відповідно. У такому випадку середні величини представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ), а у випадках відмінних від нормального розподілу – у вигляді середньої величини та стандартної похибки середньої величини, середньоквадратичного відхилення ( $M \pm m$ ), якісні – у %.

Для обробки даних з нормальним типом розподілу використовували параметричні методи: для порівняння двох незалежних груп пацієнтів – t-тест для незалежних угруповань, для порівняння результатів початкового і повторного обстеження пацієнтів – парний t-тест. При характеру розподілу даних, що відмінний від нормального, використовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона. Достовірність якісних ознак перевірялась за таблицями спряженості з використанням непараметричного критерія  $\chi^2$ -квадрат. Достовірним вважався результат при  $p < 0,05$ .

При порівнянні більш ніж двох незалежних угруповань використовували методи дисперсійного аналізу: параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA) для нормально розподілених даних і ранговий аналіз варіацій по Краскелу–Уоллісу для даних з розподілом, що відмінний від нормального. При виявленні значних міжгрупових відмінностей ( $p < 0,05$ ) проводили апостеріорний (post-hoc) аналіз, який полягав в парному порівнянні груп з використанням критерію найменшої значущою різниці, критерію Тьюкі.

Для оцінки взаємозв'язку між окремими показниками використовували кореляційний аналіз (з розрахунком як параметричного – Пірсона, так і непараметричних – Спірмена – коефіцієнтів кореляції).

З метою встановлення предикторів розвитку дисфункції ендотелію та СС ризику проводили аналіз впливу кількох незалежних факторів на один

залежний параметр за допомогою множинного регресійного аналізу з розрахуванням стандартизованих та нестандартизованих коефіцієнтів регресії, виключенням мультиколенеарних чинників. Прогнозування вірогідності розвитку АГ проводили за допомогою методу біноміальної логістичної регресії.

З метою оцінки прогностичного значення моделей та виявлення порогу значимості встановлених показників (cut-off), був проведений ROC аналіз з побудовою кривої та визначенням значень AUC (Area Under Curve) – площі під кривою.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ

Відповідно до поставлених мети та завдань дисертаційної роботи було обстежено 97 пацієнтів (60 чоловіків та 37 жінок) із ПсА. Середній вік пацієнтів склав ( $37,2 \pm 0,7$ ) років (від 25 до 55 років). Переважну більшість пацієнтів склали представники чоловічої статі (61,9%), що лише підтверджує раніше відомі дані про підвищену частоту поширеності псоріатичного артриту у чоловіків. Варто відмітити, що всі обстежені ( $n=97$ ) належали до осіб працездатного класу (згідно із законом ВР України «Про зайнятість населення» від 05.07.2012 №5067-VI працездатним віком вважається для жінок 16–54 роки, для чоловіків – 16–59 років включно), що в свою чергу підкреслює актуальність вивчення даної проблеми.

Переважними віковими категоріями, до яких належали понад 80 % пацієнтів, були когорти 30-39 та 40-49 років. Також характерним для ПсА виявився дебют ураження суглобів, який виникав вже після виникнення шкірних проявів. Середній період часу від початку шкірних висипань до появи суглобних симптомів склав ( $5,57 \pm 0,39$ ) років.

Середній вік жінок становив ( $37,62 \pm 1,01$ ) років, а чоловіків – ( $36,93 \pm 0,89$ ) років відповідно. 39 пацієнтів хворіли на АГ, зокрема, з них 22 чоловіків та 17 жінок віком від 34 до 55 років, причому частота її реєстрації перевищує поширеність у загальній популяції (в міській – 29,3 %, у сільській розповсюдженість АГ – 36,3 %) [8].

Вивчаючи перебіг захворювання у хворих на ПсА, було встановлено, що середня тривалість становила ( $15,38 \pm 0,55$ ) років, а найбільша кількість пацієнтів хворіла недугою від 10 до 15 років (рис. 3.1).

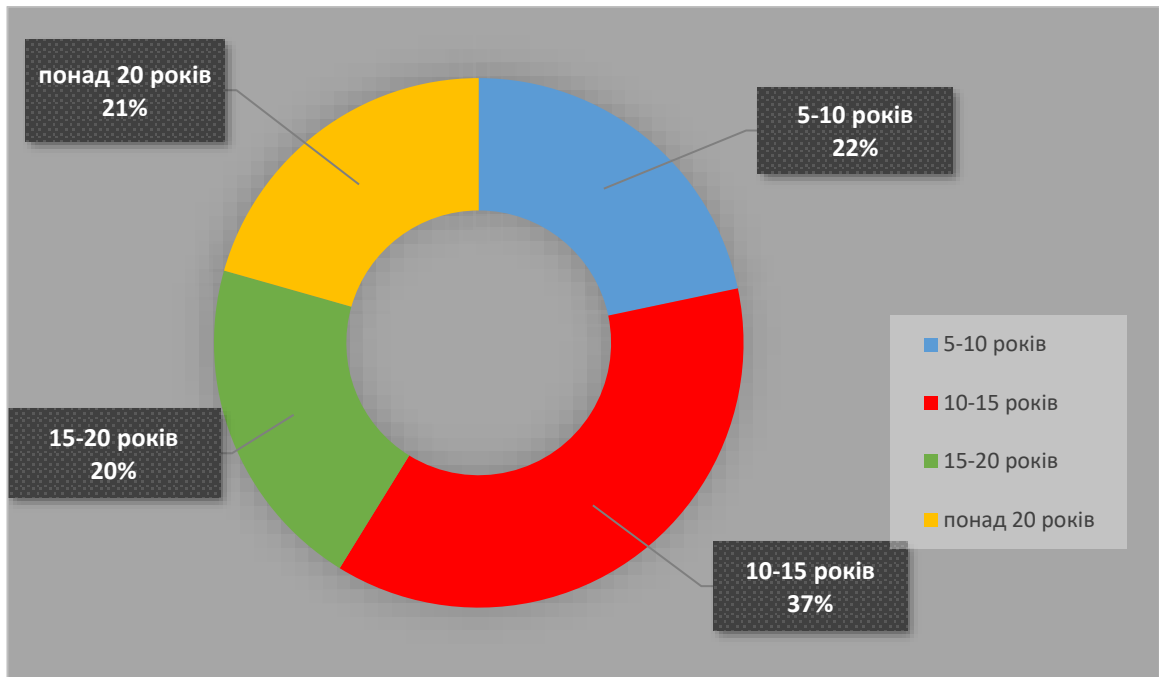


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання

З'ясовано, що приблизно кожен третій включений у дослідження пацієнт мав гіпертонію переважно II ступеня. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (Артеріальна гіпертензія) від 2016 року та рекомендацій європейської групи ESC/ESH від 2018 року, I стадію АГ встановлено у 9 (23,1 %) з 39 хворих, II стадію – у 30 (76,9 %) з 39 відповідно. 1-й ступінь АГ – у 12 (30,8 %) з 39 пацієнтів, 2-й ступінь – у 27 (69,2 %) з 39 – відповідно. Показник САТ даної когорти в середньому становив  $(145,28 \pm 1,22)$  мм рт. ст., ДАТ –  $(93,0 \pm 0,83)$  мм рт. ст. До моменту включення в дослідження усі пацієнти отримували базисну антигіпертензивну терапію із застосуванням блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів (11 хворих (28,2 %)), БРА (13 хворих (33,3 %)), ІАПФ (15 хворих (38,5 %)). Поряд з вищенаведеними групами препаратів відмічалось комбіноване застосування діуретиків (8 хворих (20,5 %)) або блокаторів кальцієвих каналів (5 хворих (12,8 %)) відповідно.

При аналізі когорти пацієнтів із АГ було виявлено, що жоден з них не мав тривалості захворювання менше ніж 10 років. Важливо зауважити, що у всіх досліджених осіб, у котрих тривалість основної недуги превалювала за 20 років, була діагностована АГ (рис. 3.2).

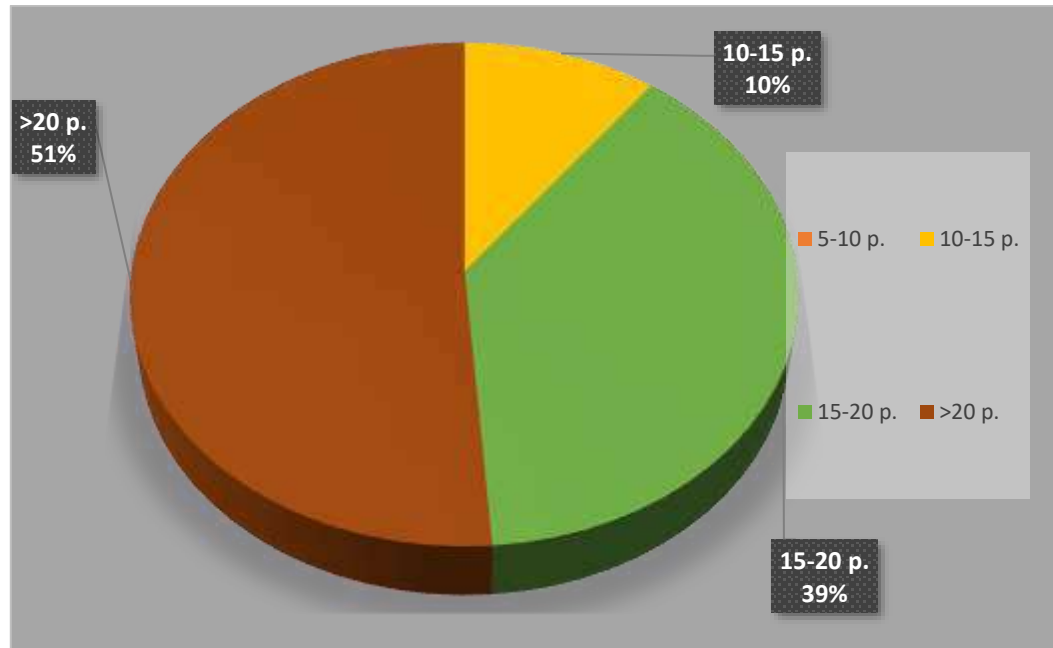


Рисунок 3.2 – Розподіл за тривалістю захворювання серед пацієнтів з АГ (n=39)

Середнє значення ІМТ в обстежених пацієнтів склало ( $23,05 \pm 0,34$ ) кг/м<sup>2</sup>; 54 (55,7 %) пацієнтів мали нормальну масу тіла (ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), 10 (10,3 %) хворих мали дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup>), а у 33 (34,0 %) хворих відзначався надлишок маси тіла (ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>), який не перевищував ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) (рис. 3.3).

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, були ретельно проаналізовані з урахуванням форми захворювання на ПсА. Ізольований псоріатичний спондиліт був виявлений у 14 осіб (14,4 %), ще у 51 (52,6 %) спостерігалось його поєднання з периферичним артритом. У 32 (33,0 %) діагностовано лише артрит в різних клінічних маніфестаціях (моно/оліго або ж поліартрит), найпоширенішою серед них була асиметрична форма (78,1 %),

характеризована поразкою одного або декількох суглобів, найчастіше верхніх кінцівок та нижніх кінцівок. Понад третини пацієнтів були позитивними за HLA-B27 (38,1 %), ще близько третини (28,9 %) обстежених осіб на момент огляду мали прояви дактиліту або описували схоже явище протягом останніх 3 років, а у четвертині – спостерігався при огляді ентезит (25,8 %).

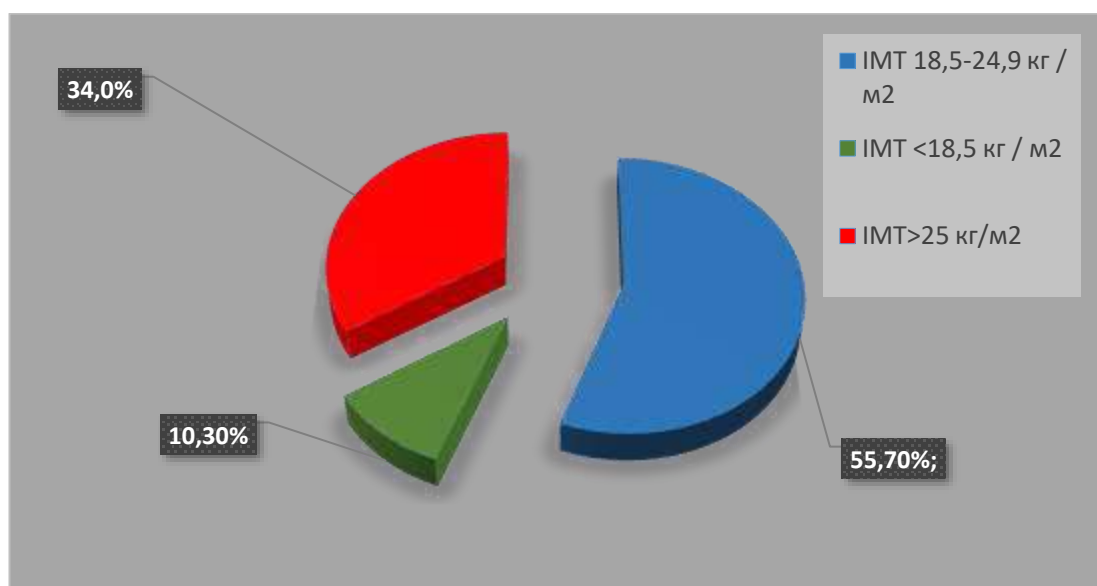


Рисунок 3.3 – Розподіл пацієнтів за ІМТ серед загальної когорти пацієнтів

Аналіз рентгенологічних змін, характерних для псоріатичної артропатії серед осіб, які взяли участь у дослідженні (n=97), показав, що сакроілеїт (за Kellgren) був виявлений у 65 осіб (67 %), зокрема у 61,5 % від згаданих випадків – асиметричний, з ураженням одного з крижово-клубових суглобів. Розподіл рентгенологічної стадії сакроілеїту подано на рис. 3.4. Інші ознаки, що спостерігались при обстеженні уражених суглобів відповідали формі встановленого захворювання, так зокрема спостерігались: ерозії без остеопенії (83,5 %), великі і асиметричні синдесмофіти, частіше парасиндесмофіти (40,2 %), картина «олівця з насадкою» (18,6 %), та ін.

Серед позасуглобових проявів ПсА, варто відмітити гострий передній увеїт, який, на момент первинного огляду, відмічено у 5 пацієнтів (5,2 %), в

тій чи іншій фазі розвитку. Причому всі пацієнти мали спондилоартритичний варіант та позитивний HLA B-27 антиген, ще у 3 пацієнтів (3,1 %) клініка увеїту була в анамнезі. Псоріатичні зміни нігтів спостерігалось на момент огляду у 69 осіб (71,1 %) у вигляді заглиблення на нігтьовій пластинці [симптом наперстка], відокремлення нігтя, надмірне зроговіння та ін.

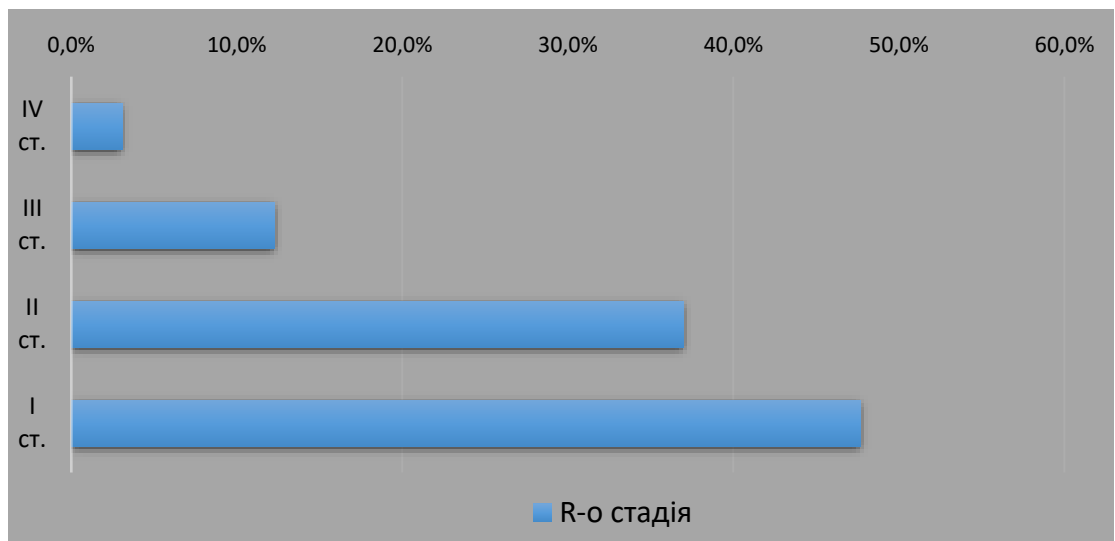


Рисунок 3.4 – Розподіл хворих за рентгенологічною стадією серед пацієнтів з сакроілеїтом (n=65)

Оцінка перебігу ПсА, використовуючи індекс DAPSA, показала переважання високого (31 пацієнт, 31,9 %) та помірного (48 пацієнтів, 49,5 %) ступеня активності недуги за практичної відсутності хворих з низьким (18 пацієнтів, 18,6 %) та стадією ремісії (0 %) відповідно. Що стосується аналізу клінічних проявів тяжкості поширеності псоріатичного процесу згідно PASI, то тяжкий перебіг виявлений у 26 пацієнтів (26,8 %), середньотяжкий у 59 (60,8 %) і легкий 12 (12,4 %) відповідно.

Порівняльна характеристика пацієнтів з різними стадіями активності запального процесу вказала на значуще збільшення кількісних значень маркерів запалення та тяжкості ураження шкіри (за PASI) у випадку вираженішої інтенсивності запального синдрому, що вважається цілком



закономірним (табл. 3.1). У осіб з високим ступенем активності частіше виявлялось носійство HLA B27 антигену, а також прояви ентезиту та дактиліту.

Таблиця 3.1 – Характеристика ПсА у пацієнтів залежно від ступеня активності ( $M \pm m$ )

Показник	Активність недуги (DAPSA)			P
	I ст.(n = 18)	II ст. (n = 48)	III ст. (n = 31)	
Тривалість недуги, років	11,28 ± 1,18	13,19 ± 0,56	20,23 ± 0,86	p<0,001
Вік дебюту недуги, років	24,59± 0,13	24,88 ± 0,42	25,22 ± 0,31	p=0,53
Наявність артриту n, (%)	6 (3,3)	46 (95,8)	31 (100 )	-
Наявність ≥1 ентезиту n, (%)	2 (1,1)	15 (31,3)	8 (25,8)	-
Наявність ≥1 дактиліту n, (%)	– (- %)	13 (27,1)	15 (48,4)	-
Наявність сакроілеїту n, (%)	16 (88,9)	41 (85,4)	8 (25,8)	-
СРБ, г/л	3,93 ± 0,62	5,71 ± 0,48	16,32 ± 1,59	p<0,001
ШОЕ, мм/год	12,0 ± 1,25	15,33 ± 0,89	21,94 ± 1,79	p<0,001
HLA B-27, n (%)	14 (77,8)	14 (29,2)	9 (29,0)	-
DAPSA, у.о.	10,33 ± 0,44	18,61 ± 0,53	31,13 ± 0,69	p<0,001
PASI, у.о.	9,56 ± 0,65	13,44 ± 1,3	20,77 ± 1,66	p<0,001
ВАШ, мм	63,41 ± 1,15	68,48 ± 1,71	74,39 ± 2,12	p<0,001
HAQ-DI, у.о.	1,26 ± 0,09	1,96 ± 0,15	2,76 ± 0,19	p<0,001
PsAID, у.о.	4,78 ± 0,46	5,85 ± 0,24	7,18 ± 1,06	p<0,001
Примітка. p – міжгрупова достовірність між пацієнтами наведених груп				

Кількісна оцінка характеристик чинників кардіоваскулярного ризику у хворих з різними ступенями активністю недуги (табл. 3.2) засвідчила, що суттєві відмінності серед пацієнтів були констатовані лише за показниками ліпідного обміну – ЛПВЩ і ЛПНЩ та результатом ТКІМ, в них були достовірно вищі значення АТ (САТ, ДАТ).

Таблиця 3.2 – Основні серцево-судинні фактори ризику у пацієнтів з I, II та III ступенями активності (M ± m)

Показник	Активність недуги (DAPSA)			P
	I ст.(n = 18)	II ст. (n = 48)	III ст. (n = 31)	
Середній вік, років	33,61 ± 1,69	35,29 ± 0,73	42,23 ± 0,99	p<0,001
Куріння n, (%)	3 (16,7)	7 (14,6)	4 (12,9)	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,65 ± 0,51	21,47 ± 0,37	25,15 ± 0,68	p<0,001
Сімейний анамнез СС недуг, n, (%)	4 (16,7)	10 (20,8)	6 (19,4)	
ЗХ, ммоль/л	4,95 ± 0,18	4,88 ± 0,09	5,78 ± 0,13	
ЛПВЩ, ммоль/л	1,33 ± 0,05	1,21 ± 0,03	1,03 ± 0,02	p<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	2,91 ± 0,17	2,94 ± 0,07	3,78 ± 0,11	p<0,001
ТГ, ммоль/л	1,67 ± 0,04	1,6 ± 0,02	2,08 ± 0,08	
ІА	2,91 ± 0,31	3,17 ± 0,14	4,73 ± 0,19	p<0,001
ТКІМ, мм	0,93 ± 0,01	0,96 ± 0,01	1,05 ± 0,01	p<0,001
Артеріальна гіпертензія n, (%)	2 (11,1)	14 (29,2)	23 (74,2)	p<0,001
САТ, мм рт. ст.	125,72 ± 3,28	126,22 ± 1,42	142,48 ± 1,91	p<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	81,1 ± 2,44	79,61 ± 1,36	90,19 ± 1,54	p<0,001
Середній АТ, мм рт. ст.	95,91 ± 2,62	95,14 ± 1,24	107,62 ± 1,24	p<0,001

Примітка. p – міжгрупова достовірність між пацієнтами наведених груп.

Також, при вивченні взаємозв'язків між параметрами, що стосуються активності захворювання (DAPSA) суттєві асоціації, які дозволили констатувати залежність, виявлено між показниками запального процесу, зокрема СРБ ( $r = 0,79, p < 0,001$ ) і ШОЕ ( $r = 0,71, p < 0,001$ ), кількістю уражених суглобів ( $r = 0,74, p < 0,001$ ), тяжкістю та розповсюдженістю шкірного псоріазу (за PASI,  $r = 0,72, p < 0,001$ ) та рівнем больових відчуттів за ВАШ ( $r = 0,71, p < 0,001$ ). Прямий середній кореляційний зв'язок відмічено між функціональними порушеннями (за HAQ,  $r = 0,61, p < 0,001$ ), тривалістю захворювання ( $r = 0,55, p < 0,001$ ), віком пацієнтів ( $r = 0,45, p < 0,001$ ), якістю життя (за PsAID,  $r = 0,49, p < 0,001$ ) середнім АТ ( $r = 0,47, p < 0,001$ ).

Стосовно тривалості недуги то встановлені нами асоціації цілком закономірно відносяться до віку пацієнтів ( $r = 0,92, p < 0,001$ ), середнього АТ ( $r = 0,79, p < 0,001$ ), функціональних порушень (за HAQ-DI,  $r = 0,74, p < 0,001$ ), тяжкості та розповсюдженості шкірного псоріазу (за PASI,  $r = 0,58, p < 0,001$ ), активності недуги (DAPSA,  $r = 0,55, p < 0,001$ ).

### 3.1 Профіль коморбідної патології у пацієнтів з Псоріатичним артритом

Проведений аналіз профілю коморбідності у пацієнтів ( $n=97$ ), що увійшли до нашого обстеження (рис. 3.5.) виявив значну схильність до супутніх кардіометаболічних (КМ) захворювань.

Серед них 50,5 % (49 пацієнтів) мали СС патологію, а 30,9 % (30 пацієнтів) – ендокринні розлади, що включали метаболічні порушення. Психологічні розлади, зокрема депресія та тривога, спостерігалися у 29,9 % (29 хворих), далі йшли гастроентерологічні захворювання у 24,7 % (24 осіб), неврологічні – у 20,6 % (20 пацієнтів), пульмонологічні – у 10,3 % (10 пацієнтів), гематологічні – у 9,3% (9 осіб, переважно анемія) та офтальмологічні – у 5,2 % (5 хворих, переважно увеїт). Прикметно, що під час обстеження у 39 пацієнтів (40,2 % випадків) було виявлено змішану

патологію, тобто співіснування двох або більше нозологій, тоді як лише у 12,4 % (12 осіб) не було виявлено жодних ознак інших захворювань, окрім ПС та ПсА.

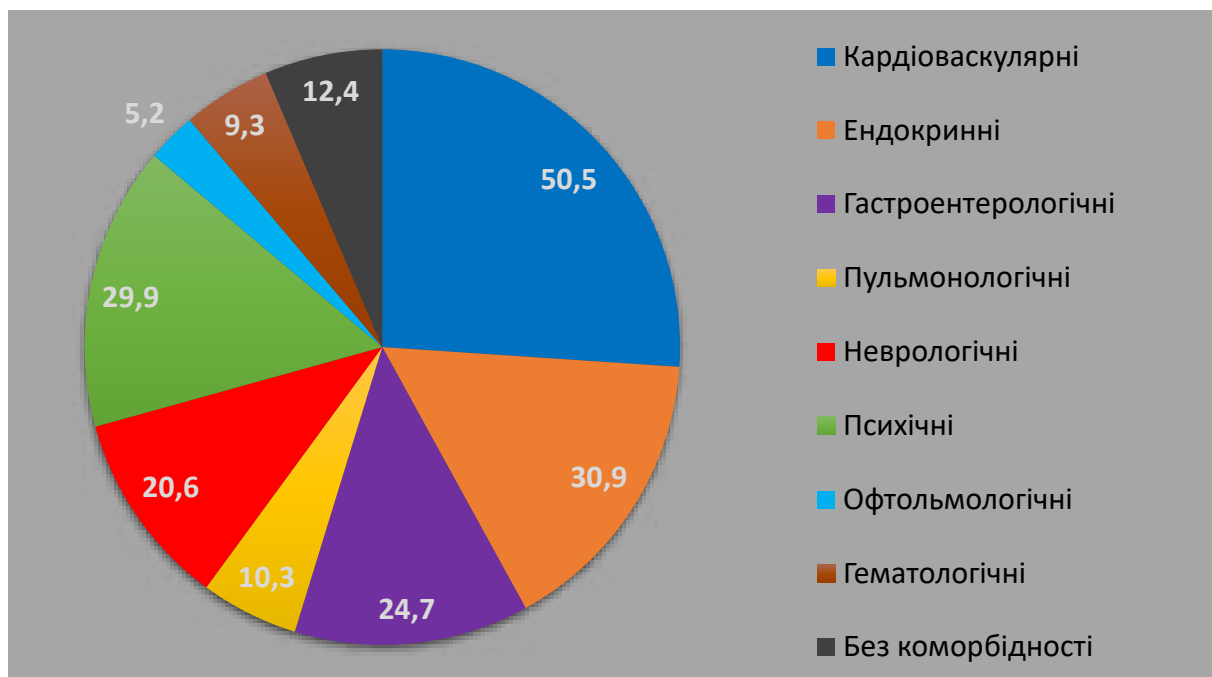


Рисунок 3.5 – Частота супутніх захворювань у обстежуваних пацієнтів із ПсА

В силу подій, які припали на період виконання дисертаційної роботи, а саме пандемія COVID-19, нами також був проаналізований перебіг даного захворювання у пацієнтів з ПсА та його взаємозв'язок з коморбідною патологією. Аналізуючи доступну медичну документацію, встановлено що до моменту включення в обстеження, 64 пацієнти перенесли лабораторно підтверджений COVID-19. З них 12 (19,7 %) мали легкий перебіг, 32 (52,5 %) – середньотяжкий, а 20 (20,6 %) відповідно – тяжкий.

Детальний аналіз за виявленими порушеннями дозволив встановити, що найчастіше серед супутніх патологій превалювала ДЛ, яка зустрічалася у 54 пацієнтів (55,7 %) (рис 3.6).

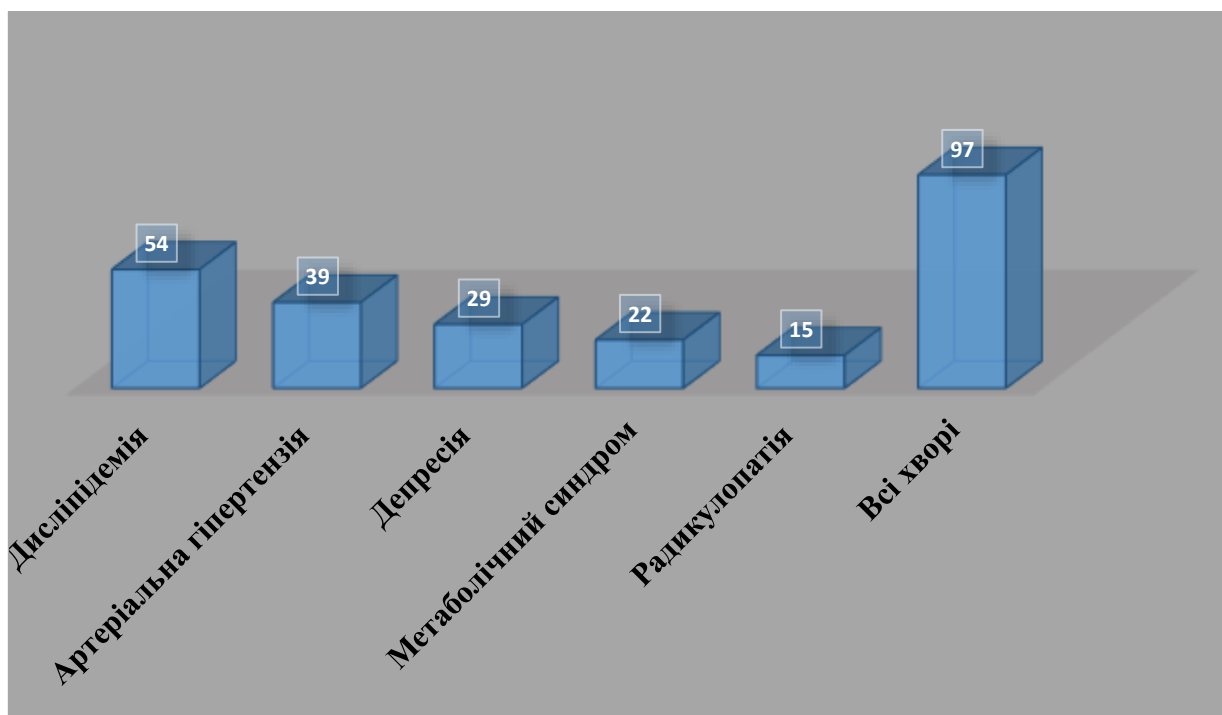


Рисунок 3.6 – Найпоширеніші патологічні стани та захворювання у пацієнтів із ПсА

Також була виявлена АГ – у 39 пацієнтів (40,2 %), депресія та/або тривога – у 29 пацієнтів (29,9 %), у 22 пацієнтів – метаболічний синдром та радикулопатія – у 15 відповідно (15,5 %).

Для оцінки коморбідності використовували окремий індекс, котрий враховує ступінь важкості псоріатичної артропатії, охоплює ширший спектр захворювань у своєму алгоритмічному процесі та розроблений спеціально для пацієнтів з ПсА – PsACI. Хоча середній показник і був визначений на рівні  $6,33 \pm 0,29$  балів (95% ДІ 0,5-12,5), в 55 випадках (56,7 %) було визначено поріг  $\geq 8$ , що дозволило виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку супутніх захворювань та полегшило розпізнавання пацієнтів з підвищеним ризиком 10-річної смертності. Також встановлено, що тяжкість перебігу COVID-19 достовірно відрізнялась від значення індексу коморбідності ( $p < 0,001$ ).

Застосування іншого широко застосовуваного, проте неспецифічного індекса коморбідності – CCI, дозволило встановити середній показник на

рівні 0,57 бала (95% ДІ 0,0-3,0), що свідчить про те, що 10-річна виживаємість пацієнтів з ПсА становить приблизно 98 %.

У подальшому біваріантному аналізі ми виявили значні кореляції між значенням PsACI та результатами інших використовуваних індексів та шкал, включаючи DAPSA ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,75$ ), PASI ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,55$ ), HAQ ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,48$ ), PsAID ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,43$ ). Ці дані свідчать про те, що вища активність захворювання, разом з тяжкістю ураження шкірного процесу асоціюються з більшим тягарем коморбідних захворювань у пацієнтів з ПсА.

При аналізі взаємообтяження між ССІ та відповідними показниками, що вивчались, нами не виявлено значущих кореляційних зв'язків, окрім як тривалості недуги ( $p < 0,001$ ,  $r_s = 0,42$ ) Отримані результати є цілком закономірними і узгоджуються як з літературними даними так і з дизайном даної роботи, адже пацієнти з більшістю недуг, що входять до даного опитувальника, були критеріями виключення в даному дослідженні. В силу більшої специфічності та чіткіших прогностичних даних до подальшого вивчення та аналізу та ми включали лише PsACI.

### *Резюме*

Проведений аналіз коморбідної патології дозволив встановити підвищену поширеність кардіоваскулярної патології серед пацієнтів з ПсА, а саме АГ та ДЛ. Встановлений індекс коморбідності свідчить про значну поширеність супутніх захворювань, пов'язаних з підвищеною активністю, тривалістю та функціональними обмеженнями ПсА. Використання PsACI дозволило більш точно оцінити супутні захворювання, характерні для пацієнтів з ПсА, підвищуючи точність прийняття клінічних рішень та покращення менеджменту пацієнтів.

Аналіз клінічної симптоматики серед пацієнтів, що увійшли до дослідження, засвідчив, що більшість з них хворіли на псоріатичну артропатію досить тривалий період (від 10 до 20 років), а серед осіб з АГ не було виявлено тривалості недуги меншої від 10 років. Типовою особливістю

псоріатичного артрити є тривалий час від початку симптомів до встановлення діагнозу, що становив у середньому ( $5,57 \pm 0,39$ ) років. Більшість обстежених пацієнтів були молодше 40 років, що підкреслює актуальність дослідження цього захворювання, оскільки ця когорта осіб є працездатного віку [324-326].

Порівняльний аналіз пацієнтів за різними стадіями активності (за DAPSA) недуги показав, що за умов більшої його інтенсивності спостерігались достовірно вищі кількісні значення маркерів запалення (ШОЕ та СРБ), показників HAQ-DI, PASI, була більшою тривалість захворювання. Аналізуючи виявлені суттєві відмінності серед пацієнтів з різними ступенями активності за показниками ліпідного обміну – ЛПВЩ і ЛПНЩ та значенням ТІМ, та різницю в значеннях САТ, ДАТ, можна констатувати факт вагомій ролі системного запалення у виникненні та прогресуванні кардіоваскулярного ризику в осіб з ПсА.

Результати дослідження, які наведені у даному розділі, висвітлені у наукових працях автора [327–328].

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ, СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПСОРАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Результати дослідження функціонального стану ендотелію у пацієнтів з ПсА засвідчили, що ремодуляція судини відбувалася за рахунок ендотелійзалежної здатності до дилатації а. brachialis у відповідь на подразник (реактивну гіперемію) та продемонстрували достовірну різницю за більшістю досліджуваними показниками між групою контролю та обстежуваними пацієнтами. Також варто відмітити, що ЕЗВД < 10 %, котра являється безпосередньою ознакою ЕД, значно частіше визначалась серед пацієнтів з ПсА в порівнянні з групою контролю (75,3 % проти 11,8 % відповідно), а у осіб з АГ спостерігалась у 100 %. Встановлене значення ЕНВД достовірно перевищувало ідентичний показник контрольної групи, а також значно перевищувала ЕЗВД як у пацієнтів з ПсА, так і у здорових осіб (табл. 4.1).

Отримане порівняно більше значення ІР (відображає співвідношення між ЕНВД і ЕЗВД) а. Brachialis свідчить про її значущо активну реакцію на екзогенний нітрат при ПсА. Згідно сучасних досліджень, встановлено, що надто активна реакція судини на зовнішній нітрат у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями пов'язана з порушеною продукції ендогенного оксиду азоту і може оцінюватись як ознакою дисфункції ендотелію [217; 329].

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів з ПсА вихідний діаметр а. brachialis та товщина її стінки значно вищі порівняно з аналогічними показниками у групі контролю, тоді як швидкість кровообігу по артерії практично не відрізняється. Це може свідчити про наявність ознак ремоделювання плечової артерії, активне участь в якому приймає і сам ендотелій [12-13, 128].



Таблиця 4.1 – Результати оцінки вазорегулюючої функції ендотелію  
( $M \pm m$ )

Показник	ПсА (n =97)	Контроль (n = 30)	P
Вихідний діаметр плечової артерії, мм	4,32 ± 0,13	3,82 ± 0,08	p=0.001
Товщина стінки плечової артерії, мм	0,52 ± 0,05	0,42 ± 0,02	p>0,05
Вихідна швидкість кровотоку, м/с	0,72 ± 0,04	0,63 ± 0,02	p=0.043
ЕЗВД, %	9,07 ± 0,19	13,11 ± 0,25	p<0.001
ЕНВД, %	25,42 ± 0,44	19,95 ± 0,27	p<0.001
ІР плечової артерії	2,82 ± 0,07	1,54 ± 0,09	p<0.001

Враховуючи те, що в розвитку ЕД важливу роль відіграють класичні чинники кардіоваскулярного ризику, аналогічно було проаналізовано їх поширеність серед пацієнтів з ПсА та в групі контролю. З метою пошуку чинників ризику розвитку гіпертонії паралельно проведено аналіз за аналогічними факторами серед вказаної когорти пацієнтів (n=39) (табл. 4.2).

Встановлено, що особи з ПсА значно переважали за практично всіма СС факторами ризику контрольну групу, окрім більшості класичних (зокрема куріння, сімейний анамнез СС захворювань). Потовщення ТКІМ >1 мм діагностовано в 37,1 % пацієнтів з ПсА, причому у хворих на АГ даний показник виявлявся у двічі частіше проте практично не спостерігався в когорті клінічно здорових осіб. Досить значна когорта пацієнтів демонструвала підвищений рівень ЛПНЩ та знижений рівень ЛПВЩ при наявності осіб з гіперхолестеринемією в значно меншій кількості, в дещо більшій мірі зустрічались пацієнти з надлишковою вагою. У осіб з супутньою АГ значно частіше виявлялись порушення ліпідного обміну в тій чи іншій формі.

Таблиця 4.2 – Поширеність традиційних факторів СС ризику (%)

Ознака	Всі хворі (n=97)	Пацієнти з ПсА та АГ (n=39)	Група контролю (n=30)
Пацієнти старші за 40 років	31 (32,0)	28 (78,8)	–
ТКІМ загальної сонної артерії >1 мм	30 (30,9 %)	15 (38,5 %)	1 (3,3 %)
Куріння	14 (14,4 %)	5 (12,8 %)	4 (13,3 %)
Гіперхолестеринемія (ЗХ >5,2 ммоль/л)	39 (40,2 %)	14 (35,9 %)	2 (6,6 %)
Знижений рівень ЛПВЩ (<1ммоль/л для чоловіків та <1,2 ммоль/л для жінок)	51 (52,6 %)	13 (33,3 %)	1 (3,3 %)
Підвищений рівень ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л)	47 (48,5 %)	16 (41,0 %)	2 (6,6 %)
Гіпертригліцеридемія (ТГ >1,7 ммоль/л)	35 (36,1 %)	15 (38,5 %)	– (- %)
Надлишкова маса тіла (ІМТ >25 кг/м <sup>2</sup> )	33 (34,0 %)	16 (53,8 %)	5 (16,7 %)
Сімейний анамнез раннього розвитку СС захворювань	20 (20,6 %)	8 (20,5 %)	6 (20,0 %)

Оцінка за шкалою Q-Risk дозволила констатувати підвищений СС ризик в загальній когорті, який становив  $(6,46 \pm 0,36)$  % вірогідності розвитку несприятливих подій протягом наступних 10 років, що згідно з інтерпретацією шкали, яка використовувалася, в 7,7 рази перевищує середній ризик у контрольній групі  $((0,84 \pm 0,11)$  %) ( $p < 0,001$ ), репрезентативній за віком, нормальними показниками ліпідного профілю, ІМТ та АТ і вважається СС ризиком близьким до середнього [301, 330]. Крім того, співвідношення

шансів (OR) вказує на те, що пацієнти з ПсА мають більший ризик ССЗ порівняно з контрольною групою. Зокрема, OR для проміжного ризику ( $>10\%$ ) становить 3,4, що вказує на те, що пацієнти з ПсА в 3,4 рази частіше можуть мати середній ризик СС недуг порівняно з здоровою популяцією (OR = 3,46, (95% ДІ 1,75–5,01,  $p < 0,05$ ).

Також беручи до уваги активність основного захворювання, за умов наявності тривалого персистуючого системного запального процесу, виявлено що середнє значення СС ризику у осіб з тривалістю захворювання до 10 років становило ( $2,59 \pm 0,27$ ) %, від 10 до 20 – ( $6,30 \pm 0,31$ ) %, понад 20 років – ( $10,98 \pm 0,32$ ) % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Варто відмітити, що середній показник кардіоваскулярного ризику у пацієнтів зі зниженою ЕЗВД становив ( $7,67 \pm 0,37\%$ ) % та достовірно відрізнявся від аналогічного значення при нормальній ЕЗВД – ( $2,80 \pm 0,27$ ) % ( $p < 0,001$ ).

Саме тому, наступним етапом дослідження, було проаналізувати вплив перебігу недуги та кількісні характеристики факторів СС ризику в залежності від функціонального стану ендотелію. Оскільки частота класичних факторів ризику не перевищила загальнопопуляційні показники, до даного аналізу були додані так звані «новітні» які, згідно літературних даних, ймовірно, мають безпосередній або ж опосередкований вплив та можуть залежати від перебігу тривалого запального процесу (табл. 4.3).

Отримані результати засвідчили, що достовірні відмінності серед пацієнтів з нормальною і порушеною ЕЗВД спостерігались за рівнем показників ліпідного обміну, зокрема ЗХ, ЛПВЩ і ЛПНЩ та ЛП (А), та ендогенних тіолів (гомоцистеїн,  $H_2S$ ) значеннями ТКІМ та САТ і ДАТ, показниками активності запального процесу (СРБ і ШОЕ). Встановлені зміни ліпідного профілю є характерними для пацієнтів із аутоімуними захворюваннями та збігаються з літературними даними [12-13, 15, 37]. Також у осіб з порушеною вазорегулюючою здатністю ендотелію виявлена суттєво

більша тривалість основної недуги та дебют захворювання констатовано в молодшому віці.

Таблиця 4.3 – Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з ПсА та основні серцево-судинні фактори ризику залежно від наявності ЕД (М ± m)

Показник	ЕЗВД >10% (n = 24)	ЕЗВД <10% (n = 73)	P
1	2	3	4
Середній вік, років	30,25 ± 0,84	39,47 ± 0,66	p<0,001
Тривалість недуги, років	8,54 ± 0,39	17,23 ± 0,55	p<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,08 ± 0,38	23,37 ± 0,43	p=0,18
Куріння, n (%)	3 (12,5)	11 (15,6)	p=0,77
Сімейний анамнез розвитку СС захворювань, n (%)	5 (20,8)	15 (20,5)	p=0,99
ЗХ, ммоль/л	4,71 ± 0,07	5,33 ± 0,08	p=0,002
ЛПВЩ, ммоль/л	1,36 ± 0,04	1,11 ± 0,02	p<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	2,61 ± 0,07	3,40 ± 0,08	p<0,001
ТГ, ммоль/л	1,62 ± 0,03	1,82 ± 0,04	p=0,008
ІА	2,53 ± 0,11	3,97 ± 0,14	p<0,001
Ліпопротеїн А, мг/дл	23,11 ± 0,59	28,79 ± 1,15	p<0,001
Індекс ТуG	4,66 ± 0,01	4,76 ± 0,02	p=0,004
Глюкоза, ммоль/л	4,38 ± 0,05	4,73 ± 0,08	p=0,05
СК, мкмоль/л	378,0 ± 5,12	377,47 ± 3,57	p=0,98
Фібриноген, г/л	3,44 ± 0,07	3,56 ± 0,05	p=0,4
Рівень фібриногену >4 г/л, n (%)	2 (8,3)	13 (17,6)	p=0,27
ГЦ, мкмоль/л	10,60 ± 0,26	18,91 ± 0,89	p<0,001
Рівень ГЦ >10 мкмоль/л, n (%)	13 (54,2)	64 (87,7)	p=0,005
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	49,15 ± 2,40	32,59 ± 1,22	p<0,001
H <sub>2</sub> S/Hcy, у.о.	4,71 ± 0,09	2,15 ± 0,16	p<0,001

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4
ЕЗВД, %	11,56 ± 0,21	8,26 ± 0,15	p<0,001
ТКІМ сонних артерій, мм	0,9 ± 0,01	1,01 ± 0,02	p<0,001
СРБ, мг/л	3,89 ± 0,68	10,37 ± 0,94	p<0,001
ШОЕ, мм/год	10,21 ± 1,06	17,03 ± 1,05	p<0,001
Артеріальна гіпертензія, n (%)	2 (8,3)	29 (39,7)	p=0,004
САТ, мм рт. ст.	121,04 ± 1,69	134,29 ± 1,49	p<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	76,67 ± 1,52	85,89 ± 0,88	p<0,001
Середній АТ, мм рт. ст.	91,46 ± 1,34	101,85 ± 1,25	p<0,001
DAPSA, у.о.	15,08 ± 1,28	21,8 ± 0,89	p<0,001
PASI, у.о.	9,21 ± 0,89	16,99 ± 1,13	p<0,001
HAQ-DI, у.о.	1,21 ± 0,29	2,49 ± 0,47	p<0,001
PsAID, у.о.	2,09 ± 0,49	4,88 ± 0,79	p<0,001
Примітка. p – достовірність між пацієнтами з ЕД<10 % і >10 %.			

З іншого боку, виявлено, що особи в групах з нормальною та порушеною ЕЗВД практично не відрізнялись за більшістю класичними факторами СС ризику, а серед тих де і була виявлена різниця, вона виявилась не суттєвою або ж не достовірною. Внаслідок цього можна припустити, що класичні фактори не відіграють значущої ролі у процесах ремодулювання стінки ендотелію і таким чином не є ключовими рушійними факторами розвитку кардіоваскулярних недуг у хворих на ПсА.

Інші відмінності, що варті уваги, були виявлені між ознаками, що підтверджують взаємообтяження коморбідної патології у пацієнтів з ПсА, а саме достовірну різницю за показниками оцінки метаболічного синдрому, зокрема рівнем тригліцеридів та глюкозо-тригліцеридного індексу.

Окремої уваги заслуговує виявлене явище гіпергомоцистемії у обстежених хворих, результати якого за відсотковим співвідношенням

перевершили попередників. Тут варто відмітити що навіть за умов нормальної вазодилатуючої функції ендотелію, у 54,2 % хворих середні значення ГЦ виявились вище норми, а у пацієнтів же зі зниженою ЕЗВД, підвищення ГЦ виявлено в 87,7 % хворих. Отримані дані також засвідчили достовірну різницю за показником, що вивчався, між двома групами пацієнтів та дозволяють припустити, що явище гіпергомоцистемії у пацієнтів з ПсА є одним з важливих факторів розвитку СС ризику шляхом розвитку ЕД ще на етапі нормального функціонування ендотелію.

У хворих на ПсА аналогічно було проаналізовано клініко-лабораторні характеристики та основні кардіоваскулярні чинники ризику залежно від наявності гіпертонії з метою встановлення чинників ризику розвитку АГ (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів та основні СС фактори ризику та у пацієнтів залежно від наявності АГ (M ± m)

Показник	АГ (-) (n = 58)	АГ (+) (n = 39)	p
1	2	3	4
Середній вік, років	33,41 ± 0,61	42,82 ± 0,78	p<0,001
Тривалість недуги, років	11,47 ± 0,42	20,46 ± 0,63	p<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,83 ± 0,32	24,86 ± 0,61	p<0,001
Куріння, n (%)	9 (15,5)	5 (12,8)	p=0,71
Сімейний анамнез розвитку СС захворювань, n (%)	12 (20,7)	8 (20,5)	p=0,98
ЗХ, ммоль/л	4,77 ± 0,06	5,79 ± 0,12	p<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,02	1,02 ± 0,02	p<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	2,79 ± 0,05	3,82 ± 0,09	p<0,001
ТГ, ммоль/л	1,60 ± 0,02	2,02 ± 0,07	p<0,001

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
ІА, у.о.	2,83 ± 0,09	4,79 ± 0,18	p<0,001
Ліпопротеїн А, мг/дл	24,42 ± 0,51	29,21 ± 1,19	p<0,001
Індекс TuG	4,66 ± 0,01	5,83 ± 0,02	p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,41 ± 0,04	5,01 ± 0,11	p<0,001
Сечова кислота, мкмоль/л	376,14 ± 3,82	379,77 ± 5,49	p=0,63
Фібриноген, г/л	3,43 ± 0,05	3,67 ± 0,07	p=0,01
Рівень фібриногену>4 г/л, n (%)	6 (8,3)	9 (17,6)	p=0,09
ГЦ, мкмоль/л	12,74 ± 0,55	22,96 ± 1,19	p<0,001
Рівень ГЦ>10 мкмоль/л, n (%)	40 (70,0)	37 (94,5)	p=0,002
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	43,25 ± 1,56	26,94 ± 1,06	p<0,001
H <sub>2</sub> S/Hcy	3,72 ± 0,22	1,37 ± 0,13	p<0,001
ЕЗВД, %	10,02 ± 0,21	7,67 ± 0,20	p<0,001
ТКІМ сонних артерій, мм	0,94 ± 0,01	1,04 ± 0,01	p<0,001
СРБ, мг/л	5,27 ± 0,56	13,98 ± 1,39	p<0,001
ШОЕ, мм/год	12,09 ± 0,81	20,18 ± 1,54	p<0,001
САТ, мм рт. ст.	121,95 ± 0,78	145,28 ± 1,22	p<0,001
ДАТ, мм рт. ст.	76,69 ± 0,96	93,0 ± 0,88	p<0,001
Середній АТ, мм рт. ст.	91,78 ± 0,74	110,43 ± 0,91	p<0,001
DAPSA у.о.	17,36 ± 0,83	26,59 ± 1,27	p<0,001
PASI у.о.	11,12 ± 0,75	20,92 ± 1,67	p<0,001
HAQ-DI у.о.	1,59 ± 0,33	2,89 ± 0,66	p<0,001
PsAID у.о.	2,81 ± 0,55	5,29 ± 0,99	p<0,001
Примітка. p – достовірність між пацієнтами з АГ (+) і АГ (-).			

Детальний аналіз отриманих даних свідчив, що у хворих за умов наявності АГ виявлені відмінності аналогічні таким, що були встановлені при аналізі порушеної ЕЗВД. Зокрема, не було констатовано достовірної різниці

за класичними чинниками ризику, окрім ТКІМ та ДЛ порівняно з пацієнтами без гіпертонії. Пацієнти з підвищеним АТ достовірно довше хворіли на ПсА, мали вищу активність захворювання та тяжче ураження шкірним псоріазом.

Цілком закономірні дані отримані при оцінці СС ризику у обстежених пацієнтів в залежності від наявності АГ. Оцінка за шкалою Q-Risk дозволила встановити достовірну різницю між двома когортами пацієнтів та переважання середнього показника, що вивчався в понад два рази  $((9,72 \pm 0,45) \% \text{ і } (4,27 \pm 0,25) \% (p < 0,001) \text{ відповідно})$ .

Важливо відзначити, що досить високий кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ПсА і АГ не може бути пояснений зі сторони аналізу класичних чинників ризику, оскільки вони не пояснюють достатньо підвищену частоту зустрічання у даній когорті осіб порушень ЕЗВД, що є вагомим предиктором несприятливих СС подій у хворих із патологією суглобової системи.

#### 4.1 Маркери пошкодження ендотелію у хворих на псоріатичний артрит

Проведений аналіз вмісту ЦЕК в периферичній крові продемонстрував достовірну  $((7,15 \pm 0,27) \cdot 10^4/\text{л} \text{ і } (4,05 \pm 0,11) \cdot 10^4/\text{л} \text{ відповідно, } p < 0,001)$  різницю між пацієнтами з ПсА та контрольною групою (табл. 4.5). Зокрема підвищені значення (понад  $5,0 \cdot 10^4/\text{л}$ ) виявлені у 71 (97,3 %) з 73 обстежених пацієнтів з діагностованою ЕД (ЕЗВД < 10 %). Також потрібно відзначити, що в той же час, конгломерати ЦЕК, котрі є маркером вираженого ушкодження ендотелію, виявлялись у 22 пацієнтів з ПсА (30,1 %), на відміну від групи контролю, де не було виявлено даного порушення. Також виявлено суттєву різницю в кількості ЦЕК між пацієнтами залежно від наявності АГ.

Враховуючи суттєвий вплив хронічного запалення на стан ЕД наступним кроком нашого дослідження було вивчити рівень ЦЕК за різних показників активності ПсА (табл. 4.6). Для цього всі пацієнти (n=97) були



розподілені на 3 групи залежно від рівня активності запального процесу (за DAPSA) та контрольну групу, яка згадувалась вище.

Таблиця 4.5 – Рівень циркулюючих ендотеліальних клітин у хворих на ПсА і АГ та в осіб групи контролю ( $M \pm m$ )

Показник	Псоріатичний артрит			Контроль (n = 30)
	АГ (-) n = 68	АГ (+) n = 39	Всі хворі n = 97	
Рівень ЦЕК, $\cdot 10^4/\text{л}$	5,93 $\pm$ 0,24	8,97 $\pm$ 0,41 <sup>#</sup>	7,15 $\pm$ 0,27 <sup>*</sup>	4,05 $\pm$ 0,21
Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником у пацієнтів з групою контролю; # – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником у пацієнтів з АГ(+) та АГ (-).				

Отримані результати засвідчили, що при зростанні активності ПсА відмічається тенденція до збільшення рівня ЦЕК (табл. 4.6). Використання непараметричного тесту зі застосуванням критерію Краскела–Уолліса засвідчило наявність міжгрупових відмінностей у разі різних ступенів вираженості запального процесу ( $p < 0,001$ ). Виявлено достовірну різницю між значеннями даного показника в осіб з I, II, та III ступенями активності захворювання й аналогічним показником групи контролю.

Таблиця 4.6 – Рівень ЦЕК у хворих на ПсА на тлі різної активності захворювання і у осіб групи контролю ( $M \pm m$ )

Показник	Ступінь активності ПсА (n = 97)			Контроль (n = 30)
	I (n = 18)	II (n = 48)	III (n = 31)	
Рівень ЦЕК, $\cdot 10^4/\text{л}$	4,89 $\pm$ 0,18 <sup>#</sup>	6,39 $\pm$ 0,26 <sup>*</sup>	9,63 $\pm$ 0,44 <sup>×</sup>	4,1 $\pm$ 0,22
Примітка 1. # – $p = 0,08$ порівняно з відповідним показником та групою контролю. Примітка 2. * – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником та групою контролю. Примітка 3. <sup>×</sup> – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником та групою контролю.				

Встановлення взаємозв'язків між параметрами перебігу ПсА і показником, що вивчався продемонструвало суттєві асоціації, які дозволили констатувати залежність порушення функції ендотелію від стану вазодилатуючої здатності ендотелію (ЕЗВД ( $r = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ), тривалості захворювання ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), активності захворювання (за DAPSA ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ), власне запального процесу (ШОЕ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), тяжкості та розповсюженості шкірного ураження (за PASI ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ )). Високі значення негативної кореляції між ЕЗВД та ЦЕК є цілком очікуваним результатом і співставні з сучасними дослідженнями [183, 331] та лише підтверджують патогенетичні механізми розвитку ЕД, при яких збільшення кількості десквамованих клітин стінки ендотелію супроводжується порушенням вазодилатативної здатності (ЕЗВД < 10 %) останньої та факт високої специфічності маркера у діагностиці дисфункції ендотелію [139-140, 310].

Вивчення місця факторів СС ризику у виникненні ендотеліальної дисфункції вказало на прямі взаємозв'язки, що підтверджують достовірні дані кореляційного аналізу, між ЦЕК і ЛПНЩ ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ), індексом атерогенності ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ), гомоцистеїном ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані дані підтверджують гіпотезу взаємообтяження тривалого хронічного запалення, ДЛ і ендотеліальної дисфункції та узгоджуються з літературними даними [27].

#### 4.2 Встановлення предикторів розвитку та прогностичної моделі виникнення дисфункції ендотелію

Для встановлення предикторів розвитку ЕД та створення прогностичної математичної моделі проведено множинний (багатофакторний) лінійний регресійний аналіз, результатом якого є побудова рівняння по типу:

$$Y = \alpha + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n,$$

де  $Y$  – залежна змінна (ЕЗВД),

$X_1, X_2, \dots, X_n$  – незалежні змінні,

$b_1, b_2, \dots, b_n$  – коефіцієнти регресії,

$\alpha$  – константа.

З метою відбору ознак для включення до рівняння регресії був виконаний кореляційний аналіз, що дозволив визначити наявність та характер взаємозв'язку ЕЗВД з окремими лабораторними та клінічними показниками. Встановлені взаємозв'язки між параметрами перебігу недуги, клініко-лабораторними даними ПсА і показником, що вивчався, продемонстрували суттєві асоціації, які дозволили констатувати залежність порушення вазодилатуючої здатності ендотелію від віку обстежених хворих, тривалості захворювання, СРБ, ШОЕ, ЦЕК, параметрів ліпідного обміну (ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, ЗХ,) ТІМ, ГЦ та  $H_2S$ . Цілком закономірні та очікувані дані отримано між ІР плечової артерії та ЕНВД.

У таблиці 4.7 наведені ознаки, які продемонстрували наявність статистично значимих ( $p < 0,05$ ) кореляційних зав'язків з ЕЗВД.

Таблиця 4.7 – Взаємозв'язок ЕЗВД з окремими клінічними і лабораторними параметрами у хворих на ПсА

Показник	Коефіцієнт кореляції $r$ (Спірмена)	Рівень значимості
1	2	3
ЕНВД, %	$r = - 0,94$	$p < 0,001$
ЦЕК, $\cdot 10^4/\text{л}$	$r = - 0,93$	$p < 0,001$
ІР у.о.	$r = - 0,91$	$p < 0,001$
Тривалість захворювання, років	$r = - 0,82$	$p < 0,001$
ТІМ, мм	$r = - 0,78$	$p < 0,001$

Продовження таблиці 4.7

1	2	3
Вік, років	$r = - 0,75$	$p < 0,001$
ЛПНЩ, ммоль/л	$r = - 0,70$	$p < 0,001$
ІА, у.о.	$r = - 0,68$	$p < 0,001$
H <sub>2</sub> S, мкіль/л	$r = - 0,68$	$p < 0,001$
H <sub>2</sub> S/Нсу	$r = 0,67$	$p < 0,001$
ЛПВЩ, ммоль/л	$r = 0,66$	$p < 0,001$
СРБ, мг/л	$r = - 0,65$	$p < 0,001$
Гомоцистеїн, мкіль/л	$r = - 0,64$	$p < 0,001$
DAPSA, у.о.	$r = - 0,64$	$p < 0,001$
САТ мм. рт. Ст	$r = - 0,62$	$p < 0,001$
ДАТ мм. рт. Ст	$r = - 0,61$	$p < 0,001$
ЗХ, ммоль/л	$r = - 0,55$	$p < 0,001$
PASI, у.о.	$r = - 0,52$	$p < 0,001$
ТуG, у.о.	$r = - 0,49$	$p < 0,001$
ШОЕ, мм/год	$r = - 0,45$	$p < 0,001$
ТГ, ммоль/л	$r = - 0,42$	$p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	$r = - 0,39$	$p = 0,001$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = - 0,36$	$p = 0,002$
Примітка. p – рівень достовірності кореляційних зв'язків		

Для запобігання помилковому ранжуванню факторів за ступенем їх впливу на результат проведено пошук мультиколенеарних чинників, які мають між собою сильний кореляційний зв'язок. Зокрема такими виявились: тривалість захворювання і вік пацієнтів ( $r = 0,92$ ), ЛПВЩ та ІА ( $r = - 0,90$ ), ЗХ та ЛПНЩ ( $r = - 0,80$ ), ШОЕ та СРБ ( $r = 0,79$ ), ГЦ та H<sub>2</sub>S ( $r = 0,91$ ), ТуG та ТГ ( $r = 0,84$ ), САТ та ДАТ ( $r = 0,79$ ), тривалість недуги та ТІМ ( $r = 0,74$ ), що дозволило після встановлення стандартизованого коефіцієнту регресії  $\beta$

виключити ті, які мають менший вплив на результат. Проведення маніпуляції з послідовним виключенням факторів за ступенем їх меншої значимості, надало вигляду регресійному аналізу, представленого у табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Проміжні результати регресійного аналізу

Предиктор	B	Стандартна похибка $\beta$	B	Стандартна похибка B	P
Тривалість недуги, років	-0,512	0,10	-0,168	0,033	<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,057	0,059	0,032	0,977	0,331
СРБ, г/л	0,044	0,069	0,010	0,016	0,522
Фібриноген, г/л	0,062	0,048	0,76	0,216	0,204
Сечова кислота, мкмоль/л	0,011	0,045	-0,001	0,002	0,798
ЛПВЩ, ммоль/л	- 0,101	0,087	- 0,329	0,284	0,249
TyG, у.о.	0,24	0,106	3,413	0,506	0,026
ЦЕК, $\cdot 10^{-4}$ /л	- 0,545	0,072	- 0,387	0,051	<0,001
DAPSA, у.о.	- 0,031	0,072	- 0,007	0,016	0,663
PASI, у.о.	0,052	0,056	0,011	0,011	0,349
Примітка 1. B – не стандартизований коефіцієнт. Примітка 2. $\beta$ – стандартизований коефіцієнт для незалежних змінних; Примітка 3. P – достовірність отриманих значень.					

Подальший статистичний аналіз із почерговим виключенням статистично незначимих змінних показав, що лише 4 параметри надають суттєвий імпакт на стан ендотелію: тривалість захворювання, ЛПВЩ, ЦЕК та TyG. Беручи до уваги отримані статистичні результати аналізу, вираховано константу, яка склала 1,01, а також встановлено деталізовані коефіцієнти B для кожної незалежної змінної у вигляді стандартного коефіцієнту B,

стандартної похибки  $B$ , стандартизованого коефіцієнту  $\beta$  та його похибки (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Основні результати регресійного аналізу

Предиктор	$B$	Стандартна похибка $\beta$	$B$	Стандартна похибка $B$	$P$
Тривалість недуги, років	-0,389	0,083	-0,128	0,027	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	- 0,101	0,087	- 0,329	0,284	0,01
ГуГ, у.о.	0,168	0,061	2,379	0,875	0,008
ЦЕК, $\cdot 10^{-4}/л$	- 0,580	0,061	- 0,411	0,043	<0,001
Примітка 1. $B$ – не стандартизований коефіцієнт. Примітка 2. $\beta$ – стандартизований коефіцієнт для незалежних змінних; $\alpha$ константа ( $\beta_0$ ) : 1,01, стандартна похибка: 4,07 $R= 0,90717$ , $R^2= 0,82296$ , скорегований $R^2= 0,81896$ , $F(4,92)=106,91$ $p<0,001$ , стандартна похибка оцінки моделі: 0,7998					

З огляду на те, що коефіцієнт детермінації у цьому випадку становив 0,82 (що означає, що 82 % дисперсії залежної змінної пояснено впливом включених предикторів), можна зазначити, що дана модель ефективно описує залежність ендотелійзалежної вазодилатації від факторів, що враховані в аналізі (коефіцієнт множинної детермінації  $R^2 = 0,82$ , критерій Фішера  $F$  вище значення  $p<0,001$ ).

З метою оцінки даних, надалі був проведений аналіз, що відображає групування прогнозованих та фактичних залишків з використанням отриманої моделі значень ЕЗВД відносно регресійної прямої. Як продемонстровано на графіку (рис 4.1), основна маса значень групується навколо лінії регресії без значного розсіювання, що свідчить на користь адекватності та високої цінності даної моделі.

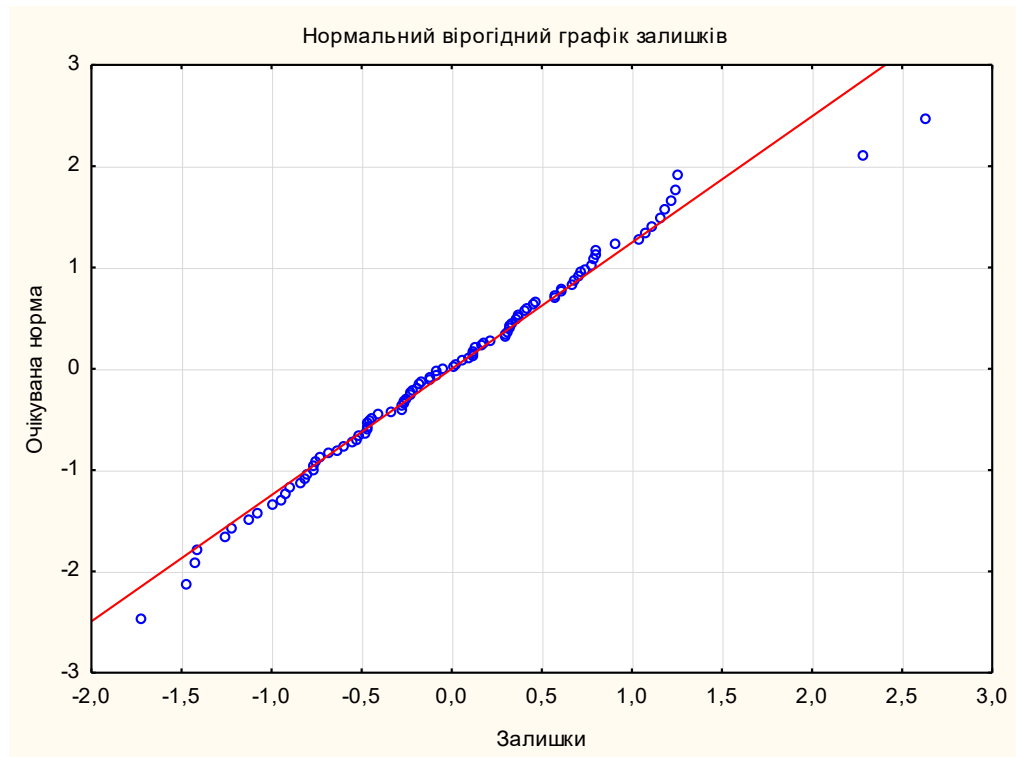


Рисунок 4.1 – Нормально-ймовірнісний графік залишків

На рис. 4.2 представлено гістограму, котра демонструє симетричність розподілу залишкових відхилень, які наближається до кривої нормального розподілу. Це свідчить про те, що статистична гіпотеза про відповідність розподілу залишків нормальному закону розподілу підтверджується.

На рис. 4.3 представлена діаграма розсіювання, з демонстрацією розподілу та відношення фактичних та прогнозованих значень відносно регресії з 95 % довірчого інтервалу. В даному випадку залишки не мають системності, розташовані хаотично, тому можна зробити висновок що залишки не залежать від прогнозованих значень.

Наступним кроком була оцінка прийнятливості моделі вцілому. Для цього використовувався аналіз ANOVA, що засвідчив рівень значущості  $< 0,05$ . Це свідчить про те, що наша модель прогнозування є ефективною і здатною передбачати значення набагато точніше, ніж при використанні середніх значень.

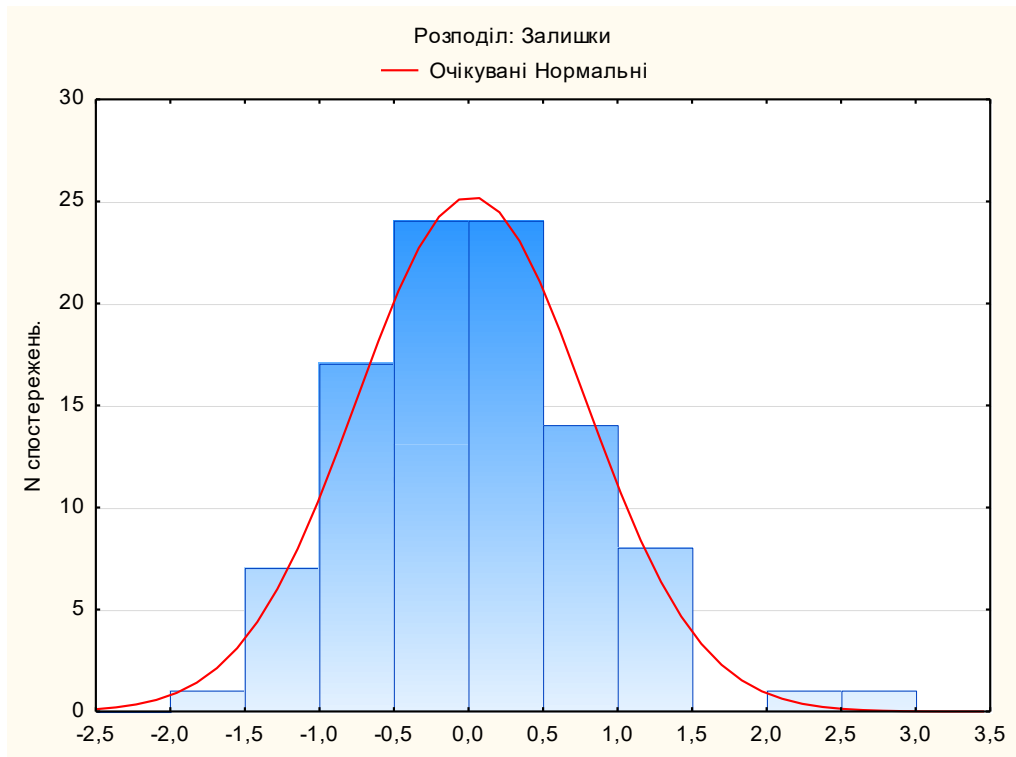


Рисунок 4.2 – Частотна гістограма з розподілом залишкових відхилень

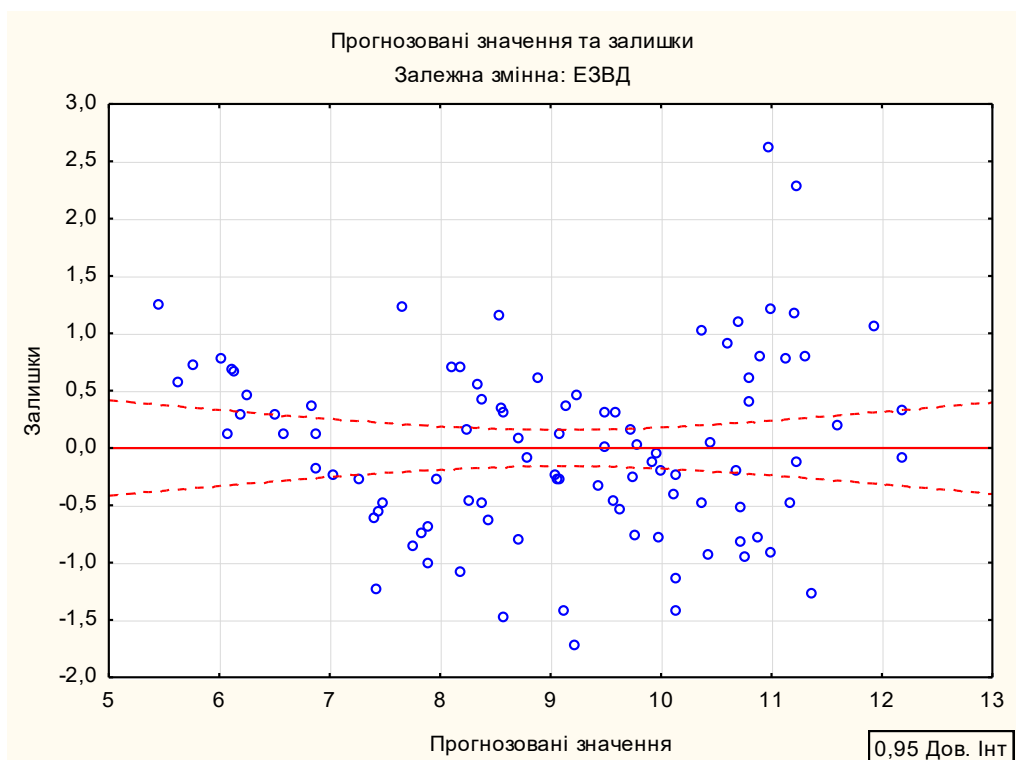


Рисунок 4.3 – Розподіл фактичних та прогнозованих значень відносно регресії з 95 % довірчого інтервалу



Таким чином, виходячи із проведеного аналізу, рівняння регресії, яке дозволяє пов'язати дисфункцію ендотелію та її клініко-лабораторні предиктори, має такий вигляд:

$$\begin{aligned} \text{ЕЗВД} = & 1,01 + (-0,128 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + 2,379 \cdot \\ & (\text{TyG}) + (-0,411 \cdot (\text{ЦК})) = 1,01 - (0,128 \cdot \text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot \\ & (\text{ЛПВЩ}) + (2,379 \cdot \text{TyG}) - (0,411 \cdot (\text{ЦК})) \end{aligned}$$

Застосування отриманого рівняння регресії дозволяє визначити здатність ендотелію до вазодилатації, враховуючи результати об'єктивних і клініко-лабораторних методів обстеження. Ці методи є стандартними та доступними в рутинній медичній практиці, що відкриває нові можливості для раннього виявлення дисфункції ендотелію та попередження розвитку СС недуг у пацієнтів з ПсА.

#### 4.3 Визначення ключових факторів серцево-судинного ризику та їх порогових значень

Визначення СС ризику з використанням шкали Q-risk дозволило встановити взаємозв'язки між досліджуваними параметрами та показником, що вивчався (табл. 5.10). Встановлені значущі асоціації, що дозволили зробити висновок про залежність кардіоваскулярного ризику від вазодилатуючої здатності ендотелію, тривалості та активності захворювання, тяжкості перебігу шкірного процесу, ліпідного профілю, рівнів гомоцистеїну та гідроген сульфїду.

Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити тісні взаємозв'язки та значний вплив різних факторів на формування кардіоваскулярного ризику. Це, в свою чергу, призвело до рішення провести регресійний аналіз, щоб оцінити та врахувати мультиколінеарність між цими факторами та визначити найбільш впливові фактори за ступенем їхнього впливу на результат. Цей

аналіз дозволив не тільки краще зрозуміти структуру взаємозв'язків між досліджуваними параметрами, але й виявити прогностичні фактори, які можуть бути використані для передбачення розвитку СС недуг.

Таблиця 4.10 – Взаємозв'язок ССР (за Q-risk) з окремими клінічними і лабораторними параметрами у хворих на ПсА

Показник	Коефіцієнт кореляції r (Спірмена)	Рівень значимості
1	2	3
Тривалість захворювання, років	r = 0,90	p<0,001
Вік, років	r = 0,82	p<0,001
ЕЗВД, %	r = - 0,81	p<0,001
САТ, мм. рт. ст	r = 0,80	p<0,001
ТІМ, мм	r = 0,79	p<0,001
H <sub>2</sub> S/Hcy, у.о.	r = - 0,75	p<0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	r = 0,74	p<0,001
ДАТ, мм. рт. ст	r = 0,74	p<0,001
ЦК, ·10 <sup>-4</sup> /л	r = 0,74	p<0,001
H <sub>2</sub> S, мкіль/л	r = - 0,74	p<0,001
Гомоцистеїн, мкіль/л	r = 0,73	p<0,001
ІА, у.о.	r = 0,72	p<0,001
СРБ, мг/л	r = 0,70	p<0,001
ЛВНЩ, ммоль/л	r = 0,65	p<0,001
ЗХ, ммоль/л	r = 0,63	p<0,001
TyG, у.о.	r = 0,62	p<0,001
DAPSA, у.о.	r = 0,62	p<0,001
PASI, у.о.	r = 0,60	p<0,001

Продовження таблиці 4.10

1	2	3
ТГ, ммоль/л	$r = 0,54$	$p < 0,001$
ЗХ, ммоль/л	$r = -0,55$	$p < 0,001$
ШОЕ, мм/год	$r = 0,49$	$p < 0,001$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$r = 0,47$	$p = 0,002$
Глюкоза, ммоль/л	$r = 0,47$	$p = 0,001$
Примітка. $p$ – рівень достовірності кореляційних зв'язків		

Для уникнення помилкового ранжування факторів за ступенем їх впливу на кінцевий результат, було проведено пошук мультиколенеарних чинників, які мають сильний кореляційний зв'язок безпосередньо між собою. Зокрема такими виявились: вік пацієнтів і тривалість захворювання ( $r = 0,92$ ), ЛПВЩ та ІА ( $r = -0,90$ ), ЗХ та ЛПНЩ ( $r = -0,80$ ), ШОЕ та СРБ ( $r = 0,79$ ), ГЦ та  $H_2S$  ( $r = 0,91$ ), TyG та ТГ ( $r = 0,84$ ), САТ та ДАТ ( $r = 0,79$ ), тривалість недуги та ТІМ ( $r = 0,74$ ). Ці кореляції були очікуваними, враховуючи взаємодію між цими змінними. Встановлення стандартизованого коефіцієнту регресії  $\beta$  дозволило виключити ті змінні, які мають менший вплив на результат.

Лінійний регресійний аналіз показав, що тривалість захворювання ( $b$  0,80;  $B$  0,50; OR 1,65,  $p < 0,001$ ) та активність захворювання (DAPSA ( $b$  0,20;  $B$  0,09; OR 1,09,  $p < 0,001$ ), виявились найбільш значущими предикторами ризику СС недуг у пацієнтів з ПсА. Оскільки за наявності доступного online калькулятора розрахунку СС ризику (Q-risk) потреби в побудові прогностичного регресійного рівняння не було, для визначення передбачуваної ефективності оцінки активності захворювання та тривалості недуги в нашому дослідженні було використано аналіз ROC-кривої (рис. 4.4).

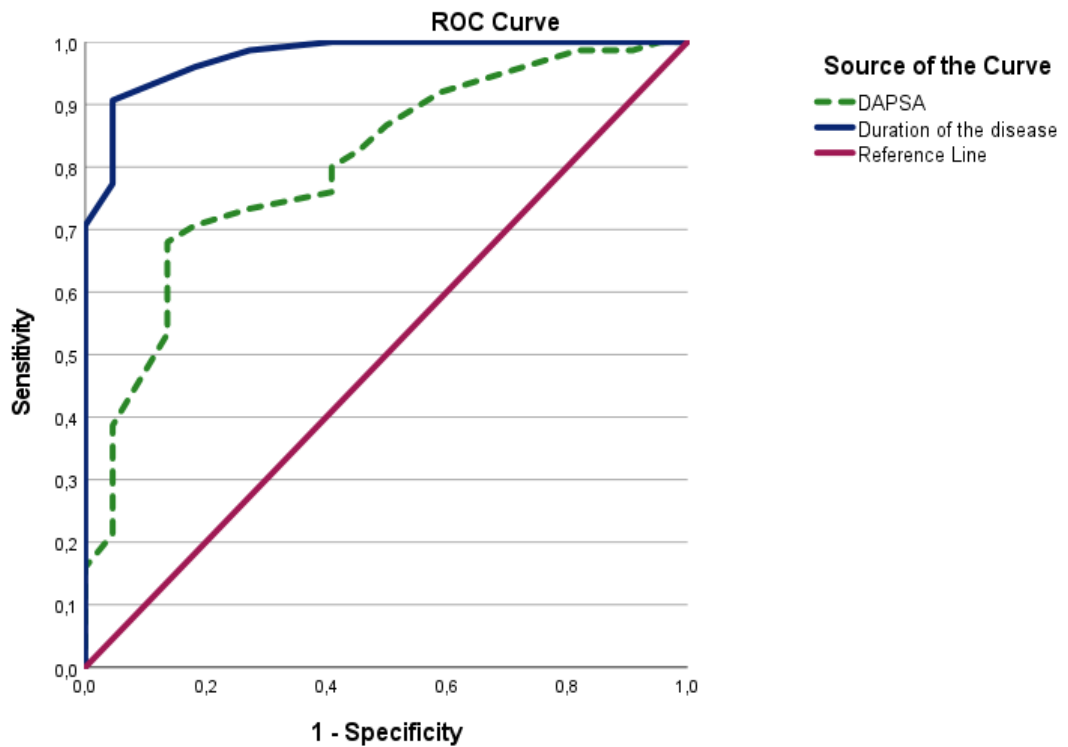


Рисунок 4.4 – ROC крива аналізу тривалості та активності (DAPSA) захворювання в якості предикторів розвитку ССР

Для показника DAPSA, ROC-крива демонструвала площу під кривою (AUC) 0,803 (95% ДІ: 0,702-0,904;  $p$ -значення $<0,001$ ). Оптимальне значення відсікання становило 18, що показало чутливість 69 % і специфічність 86,4 %. У випадку тривалості захворювання ROC-аналіз показав AUC 0,976 (95 % ДІ: 0,948-1,000;  $p$ -значення $<0,001$ ), що підкреслює його чудову прогностичну точність. Оптимальне значення відсікання для тривалості захворювання становило 11,0 років, що показало чутливість 91 % і специфічність 55 %. Ці результати демонструють, що як DAPSA, так і тривалість захворювання є надійними предикторами досліджуваних нами результатів зі значеннями AUC, значно вищими за 0,5, що свідчить про їх практичну корисність у клінічному прогнозуванні.

#### 4.4 Створення моделі прогнозування ймовірності розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на псоріатичний артрит

З метою прогнозування ймовірності розвитку АГ у хворих на ПсА проведено логіт-регресію (бінарний логістичний аналіз), результатом якого є побудова логістичної функції:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \text{ де } z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + \alpha,$$

де  $X_1, X_2, \dots, X_n$  – незалежні змінні,

$b_1, b_2, \dots, b_n$  – коефіцієнти регресії,

$\alpha$  – константа.

У зв'язку з наявністю великої кількості факторів, які мають вплив на виникнення АГ у хворих на ПсА, нами застосовано метод прямих відборів (forward selection), метою якого був відбір найбільш значущих факторів впливу, в ході виконання цього відбору отримано значення  $\alpha$  та  $b$ . Такі показники які безпосередньо вказували на наявність або відсутність АГ, зокрема як САТ, ДАТ в аналіз включені не були.

Загальна відсоткова частка перебранених значень склала 91,8 %,  $R^2$  Найджелкерка становив 0,813 (81,3 %), що свідчить про високу цінність отриманого рівняння.

Дані логістичного аналізу, зокрема достовірність котрих знаходилась на рівні  $p < 0,001$ , наведено в таблиці 4.11.

Таким чином, аналізуючи отримані статистичні дані, можемо сформулювати наступне рівняння:

$$\text{Logit } P(z) = 0,607 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,082 \cdot (\text{ІА}) + 0,367 \cdot (\text{Ratio}) - 0,113 \cdot (\text{ЕЗВД}) - 13,835$$

що при зіставленні з попередньою формулою дозволить нам отримати відсоткове значення ймовірності розвитком АГ у осіб з ПсА.

Таблиця 4.11 – Основні результати логістичної регресії

Предиктор	Оцінка (b)	Ср. квадр. похибка	p
Тривалість захворювання, років	0,607	0,269	p<0,05
ІА, у.о.	1,082	0,497	p<0,05
H <sub>2</sub> S/Hcy, у.о.	0,367	0.171	p<0,05
ЕЗВД, %	– 0,113	0,55	p<0,05
Примітка. $V_0(\alpha) = -13,835$ , достовірність на рівні p<0,001. R <sup>2</sup> Найджелкерка – 0,813.			

З метою оцінки прогностичної здатності отриманої математичної моделі до статистичного процесу був залучений аналіз з побудовою ROC-кривої прогнозованих значень зі встановленням чутливості та специфічності моделі (рис. 4.5).

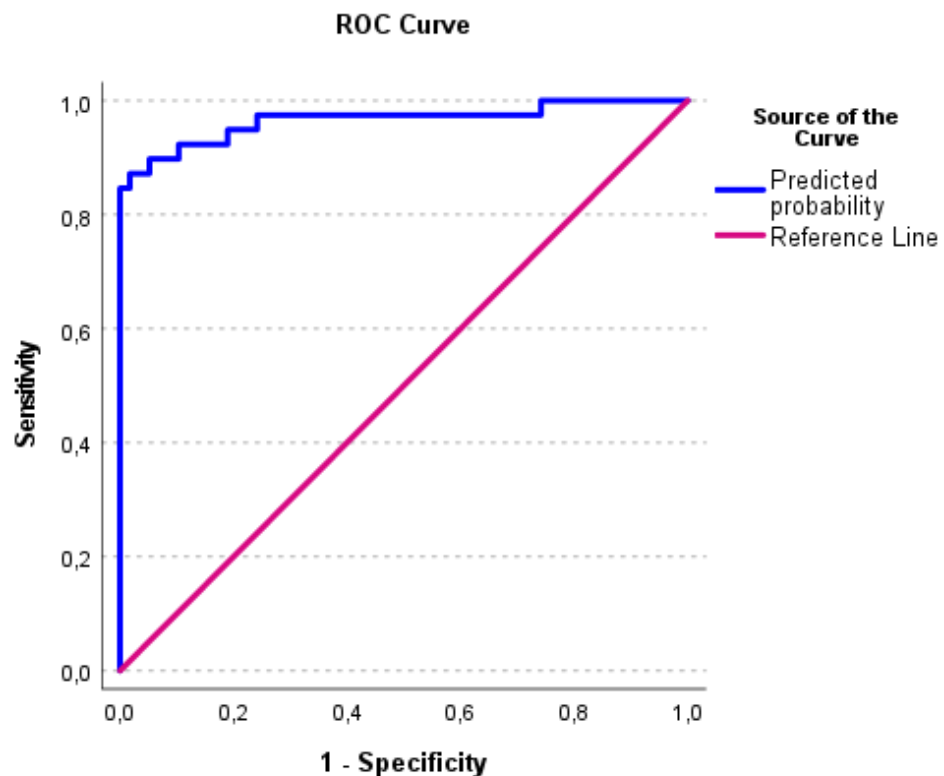


Рисунок 4.5 – ROC-крива прогностичного значення отриманої моделі

Так, отримані результати демонстрували площу під кривою (AUC) 0,966 (95 % ДІ: 0,925-1,000;  $p$ -значення $<0,001$ ). Оптимальне значення відсікання прогностичного показника становило 65,5 %, що показало чутливість на рівні 87,2 % і специфічність 98,3 % відповідно. Ці результати демонструють, що отримана модель є надійним і високоточним інструментом, оскільки отримані нами результатів зі значеннями AUC, виявились значно вищими за 0,5, що свідчить про їх практичну корисність та цінність у клінічному прогнозуванні (рис. 4.6).

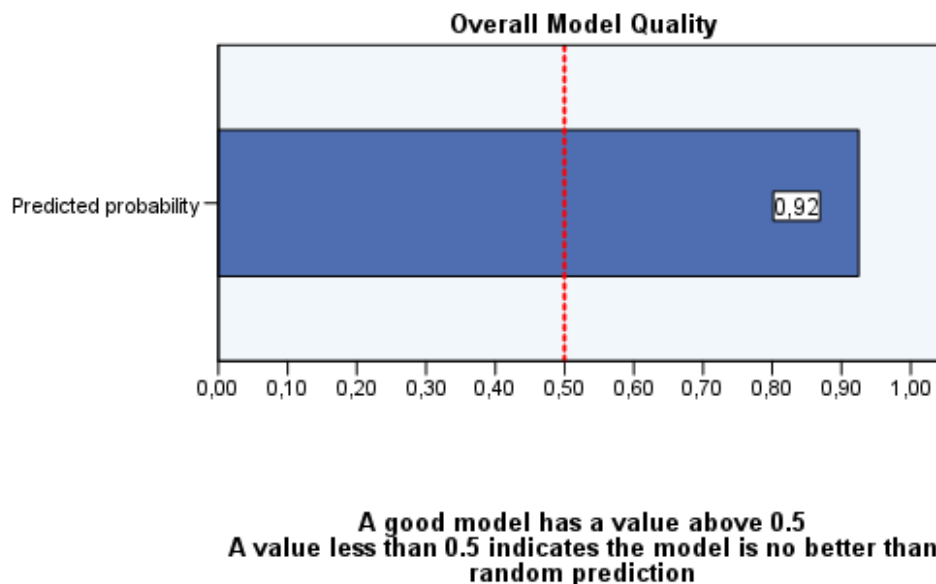


Рисунок 4.6 – Оцінка якості моделі з схематичним зображенням нижньої межі площі моделі

### Резюме

У пацієнтів з ПсА під час обстеження виявлено численні фактори та ознаки, котрі свідчать про наявність дисфункції ендотелію. Так, знижену ЕЗВД виявлено у 75,3 % осіб, проти 11,8 % у контрольній групі, а в хворих з АГ – у 100 %. Вагоме домінування ЕНВД над ЕЗВД відповідає достовірно вищому значенню ІР у пацієнтів з ПсА порівняно з контрольною групою. Подібна реакція на зовнішній нітрат свідчить саме про наявний дисбаланс,

що з'являється при ЕД та зумовлений порушенням балансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами, певною мірою через пригнічення синтезу eNOS. Показники ЕЗВД в пацієнтів з АГ достовірно відрзнялись не тільки від контрольної групи, а і від ідентичного показника в ніші пацієнтів без гіпертонії, що свідчить на користь дисфункції ендотелію у виникненні останньої.

Також проведені дослідження вказують на значно підвищений рівень ЦЕК у осіб з псоріатичною артропатією, що реєструється у 71 із 73 (94,93 %) випадків з діагностованою ЕД. Поряд з тим у обстежених пацієнтів виявлено присутність конгломератів ЦЕК, котрі свідчать про виражене ушкодження ендотелію, чого не спостерігалось у здорових осіб.

Встановлена достовірна різниця в наявності ЦЕК між пацієнтами в залежності від наявності АГ, свідчить на користь гіпотези про взаємозв'язок гіпертонії з ЕД.

З метою пошуку чинників, що ведуть до розвитку дисфункції ендотелію, підтвердження її ролі у виникненні гіпертонії серед пацієнтів з псоріатичною артропатією, було проведено детальний аналіз класичних чинників кардіоваскулярного ризику, котрий не виявив достовірної різниці за їхньою поширеністю порівняно з контрольною групою, а також суттєвих взаємозв'язків ЕЗВД і ЦЕК з підвищеним ІМТ, сімейним анамнезом розвитку СС захворювань, віком пацієнтів та статусом куріння серед пацієнтів з ПсА, що могли б інтерпретувати шляхи виникнення ЕД, проте виявлено чіткі взаємозв'язки та відмінності за значеннями ЕЗВД між АТ (САТ, ДАТ).

Окрім того отримані результати свідчать про достовірний взаємозв'язок з маркерами системного запалення (ШОЕ та СРБ), тяжкості та поширеності шкірного процесу (PASI) і тривалістю недуги, значенням ТКІМ, рівнями ГЦ та  $H_2S$  що дозволяє зробити висновки, що до порушення ЕЗВД



призводить не лише хронічний запальний процес, а власне його тривалість та інтенсивність.

Вивчення СС ризику за шкалою Q-Risk дозволило констатувати його підвищення у 7,7 разів пацієнтів з ПсА порівняно з контрольною групою. Також достовірно відрізнявся вказаний показник залежно від вазодилатуючої здатності ендотелію, що підтверджує роль його дисфункції у розвитку кардіоваскулярних недуг у вказаній когорті пацієнтів.

Після детального аналізу пацієнтів розподілених за наявністю АГ, з метою встановлення основних чинників її ризику, встановлено, що у хворих з гіпертензією не спостерігалось достовірних відмінностей за класичними факторами ризику, за винятком дисліпідемій та ТКІМ, порівняно з пацієнтами без АГ, що є характерним для осіб з тривалим запальним синдромом.

Паралельно з тим виявлено суттєві відмінності за показниками активності недуги (DAPSA, ШОЕ, СРБ), тілового обміну (ГЦ, H<sub>2</sub>S), стану ендотелію (ЕЗВД), рівнями ЦЕК – аналогічні таким, що були діагностовані при аналізі нормальної та зниженої ЕЗВД, індексами тяжкості перебігу шкірного псоріазу (PASI) та функціональних порушень (HAQ-DI).

Таким чином, в результаті комплексного дослідження маркерів пошкодження ендотелію та його функціонального стану можна зробити висновок, що у пацієнтів з ПсА спостерігаються ознаки дисфункції та пошкодження ендотелію.

Оскільки в осіб за умов поєднання ЕД та АГ не було виявлено жодного з стандартних чинників СС ризику, окрім підвищеної ТКІМ та порушеного ліпідного обміну, а відрізнялись вони між собою за характеристиками основної недуги, можна припустити важливу роль персистуючого запального процесу у виникненні даної коморбідності та суттєвий взаємозв'язок патологій між собою.

Проведені лінійні регресійні аналізи дозволили отримати рівняння шляхом відокремлення найбільш суттєвих факторів, котрі дозволили створити модель прогностичного обрахунку значення вазодилатуючої здатності ендотелію та виявити ключові предиктори розвитку кардіоваскулярного ризику. Під час проведення логістичної регресії отримано математичне рівняння, котре дає можливість розрахувати відсоткову ймовірність виникнення гіпертонії у пацієнтів з ПсА.

Результати дослідження, котрі наведені у даному розділі, опубліковано у наукових працях автора [332-340].

**РОЗДІЛ 5**

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ  
ДИСФУНКЦІЇ, ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ  
У ХВОРИХ НА ПСОРИАТИЧНИЙ АРТРИТ ТА АРТЕРІАЛЬНУ  
ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Всім хворим призначалося лікування відповідно до діючих протоколів лікування ПсА [341] Характеристика лікарських засобів, що використовували пацієнти представлено в табл. 5.1

Таблиця 5.1 – Характеристика терапії пацієнтів з ПсА (n = 97)

Препарати	n	%
ХМТ:	61	62,9
– лефлуномід	5	5,2
– метотрексат	5	56,7
НПЗП:	110	100
– диклофенак натрію	37	38,1
– ацеклклофенак	7	7,2
– мелоксикам	43	44,3
– етерококсиб	10	10,3
Імунобіологічна терапія:	21	21,7
– аделіумаб (Хуміра)	7	7,2
– голіумаб (Сімпоні)	14	14,4

В цілому, ХМТ отримували 61 (62,9 %) пацієнтів. Препаратом вибору був метотрексат (від 10 до 20 мг на тиждень), а у випадку відсутності або ж непереносимості останнього до застосування рекомендували лефлуномід (до 20 мг на добу) чи сульфасалазин (до 2 г на добу). Корекція дози препаратів,

що були призначені раніше, здійснена у зв'язку з недостатньою ефективністю у 5 пацієнтів (8,5 % від кількості осіб, що отримували ХМТ): в усіх випадках була збільшена доза метотрексату (з 15 мг до 20 мг в тиждень) з відповідною дозою корекції фолієвої кислоти.

21 пацієнт отримував, паралельно з основними препаратами, лікування інгібіторами ФНП- $\alpha$  (зокрема такими, як Аделіумаб чи Голіумаб), щонайменше на протязі 6-12 місяців до моменту їхнього включення до дослідження.

Ретроспективний аналіз терапії, що використовувалася, засвідчив, що у переважній більшості хворих з ЕД виявлені відхилення від традиційної терапії, вони не завжди використовували НПЗП та не в повних добових дозах. Також встановлено, що патогенетичне лікування не завжди застосовувались вчасно у 16,5 % випадків.

Дослідження ефективності лікування проводили на основі вивчення клінічної симптоматики, даних об'єктивного та лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Беручи до уваги дані динаміки захворювання (табл. 5.2) за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), виявлено, що рівень больових відчуттів у обстежених пацієнтів I, II, III груп знижувався, проте достовірної різниці за умов застосування як модифікованої, так і стандартної терапії не спостерігалось, оскільки в обох випадках були присутні протизапальні середники (протокольне лікування).

Не виявлено також достовірних міжгрупових відмінностей за показниками DAPSA, PASI та PsAID і HAQ-DI, що дозволяє зробити висновок, що ефект від модифікованого лікування зосередженим на СС системі, не впливаючи на показники самого ПсА та повністю відповідає поставленим завданням цього дослідження.

Таблиця 5.2 – Динаміка перебігу ПсА (М ± m)

Індекс	Всі хворі, n = 97 (100 %)											
	ЕЗВД > 10 % n = 24 (24,7 %) СПЛ ДЛ (-) АГ (-)		ЕЗВД < 10 %, n = 73 (75,3 %)									
			І А підгрупа n = 17 (17,5 %) ДЛ (+) АГ (-)		І Б підгрупа n = 11 (11,3 %) ДЛ (+) АГ (-)		ІІ А підгрупа n = 17 (17,5 %) ДЛ (+) АГ (-)		ІІ Б підгрупа n = 11 (11,3 %) ДЛ (+) АГ (-)		ІІІ група n = 17 (17,5 %) ДЛ (+) АГ (-)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВАШ, мм	67,1 ± 1,17	65,8 ± 2,61*	66,9 ± 2,81	67,8 ± 1,41*	69,2 ± 1,92	67,9 ± 2,51*	66,1 ± 2,21	62,1 ± 3,47*	69,1 ± 2,78	64,1 ± 3,81*	78,4 ± 2,73	62,1 ± 3,87*
DAPSA, у.о.	15,08 ± 1,28	12,27 ± 1,17	21,18 ± 0,88*	15,18 ± 1,24	22,33 ± 0,68*	15,38 ± 0,97	21,07 ± 0,89	15,18 ± 1,22*	23,18 ± 0,88	15,63 ± 1,14*	24,18 ± 0,91	15,08 ± 1,29*
PASI, у.о.	9,21 ± 0,89	7,05 ± 1,37	16,99 ± 1,13	10,11 ± 1,01*	17,32 ± 1,03	9,98 ± 1,03*	16,55 ± 0,93	10,09 ± 1,13*	17,31 ± 1,11	10,29 ± 1,17*	19,33 ± 1,07	10,11 ± 1,11*
HAQ-DI, у.о.	1,29 ± 0,11	1,09 ± 0,11	1,91 ± 0,29	1,66 ± 0,19*	1,99 ± 0,23	1,56 ± 0,19*	1,95 ± 0,22	1,51 ± 0,19*	1,98 ± 0,29	1,69 ± 0,22*	2,16 ± 0,22	1,59 ± 0,19*
PsAID, у.о.	3,11 ± 0,04	2,33 ± 0,07	4,85 ± 0,14	3,15 ± 0,17*	4,89 ± 0,13	3,18 ± 0,16*	4,89 ± 0,13	3,19 ± 0,17*	4,92 ± 0,14	3,14 ± 0,15*	5,16 ± 0,12	3,15 ± 0,14*

Примітка. \* – p>0,05 порівняно з відповідним показником після проведеного лікування у пацієнтів I, II, III груп.

Встановлено, що серед хворих, котрі досягли ремісії, були ті, хто отримував імунобіологічну ХМТ та більшість тих, хто отримував традиційну патогенетичну ХМТ за умов постійного використання НПЗП, а також ті особи, в яких не було показань до патогенетичної терапії та використовували лише класичні протизапальні середники (зокрема в даних хворих відмічався і найменший ступінь активності за DAPSA і ураження шкіри за PASI). Слід зазначити, що всі пацієнти, котрі не досягли ремісії (за DAPSA, PsAID), або не продемонстрували відповідь на лікування (PsARC) мали ЕД<10% (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Характеристика пацієнтів за станом досягнення ремісії (%).

Кількість обстежених n=97 (100 %)	Без відповіді на лікування (за PsARC) n=18 (20,9 %)		Відповідь на лікування (за PsARC) n=55 (47,3 %)		Ремісія недуги (DAPSA<4) n=24 (31,8 %)	
	ЕЗВД >10% n=0	ЕЗВД <10% n=18	ЕЗВД >10% n=22	ЕЗВД <10% n=33	ЕЗВД >10% n=11	ЕЗВД <10% n=13
Імунобіологічна ХМТ, n=21 (21,7 %)	0 (- %)	0 (- %)	0 (- %)	12 (21,8 %)	2 (8,3 %)	7 (29,2 %)
Традиційна ХМТ (постійно), n=29 (36,1 %)	0 (- %)	3 (16,7 %)	9 (16,4 %)	12 (21,8 %)	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Традиційна ХМТ (з перервами), n=17 (47,2 %)	0 (- %)	13 (72,2 %)	0 (- %)	3 (5,5 %)	0 (- %)	1 (4,2 %)
Лише НПЗП (без показань до ХМТ), n=30 (47,2 %)	0 (- %)	2 (11,1 %)	13 (23,6 %)	6 (10,9 %)	7 (29,7 %)	2 (8,3 %)

Детальний аналіз проведеного лікування засвідчив, що в I-A та в I-B групі спостерігалось покращення стану ендотелію, на фоні значного покращення ліпідного профілю та нормалізації АТ відповідно до проведеної стандартної терапії. Загалом по I-A підгрупі спостерігалось зростання середнього показника здатності ендотелію до вазодилатації (ЕЗВД) на 6,1 %, причому його нормалізацію (ЕЗВД >10%) виявлено в 1 (5,6 %) пацієнта, в I-B групі підвищення середнього значення ЕЗВД – на 10,7 %, причому його нормалізацію (ЕЗВД >10%) не виявлено в жодного пацієнта.

Що стосується II-A та II-B групи, то спостерігалось достовірне ( $p < 0,001$ , порівняно з I-A та I-B групами відповідно, зростання ЕЗВД на тлі нормалізації ліпідного профілю та АТ у більшості пацієнтів на фоні застосування модифікованої терапії. Так зокрема у II-A групі виявлено підвищення середнього значення показника вазодилатуючої здатності ендотелію (ЕЗВД) на 16,1 %, причому його нормалізацію виявлено в 3 (17,6 %) пацієнтів, в II-B групі констатовано підвищення середнього значення ЕЗВД на 21,9 %, причому його нормалізацію (ЕЗВД >10%) виявлено в 2 (18,2 %) пацієнтів.

Пацієнти III групи, що страждали на АГ та мали порушений ліпідний обмін демонстрували найтяжчу дисфункцію ендотелію, проте застосування поєднаної модифікованої терапії дозволило спостерігати суттєве підвищення середнього значення ЕЗВД – на 29,8 % ( $p < 0,001$ ), хоча його нормалізацію виявлено лише в 4 (23,5 %) пацієнтів (рис. 5.1).

Істотних відмінностей у групах спостереження між впливом стандартного лікування та модифікованої терапії з включенням розувастатину і/або зофенаприлу на показники активності захворювання, функції нирок та печінкового обміну не спостерігалось, що свідчить на користь доброї переносимості даної терапії. Значних побічних ефектів при використанні вказаних препаратів відзначено не було (табл. 5.4).

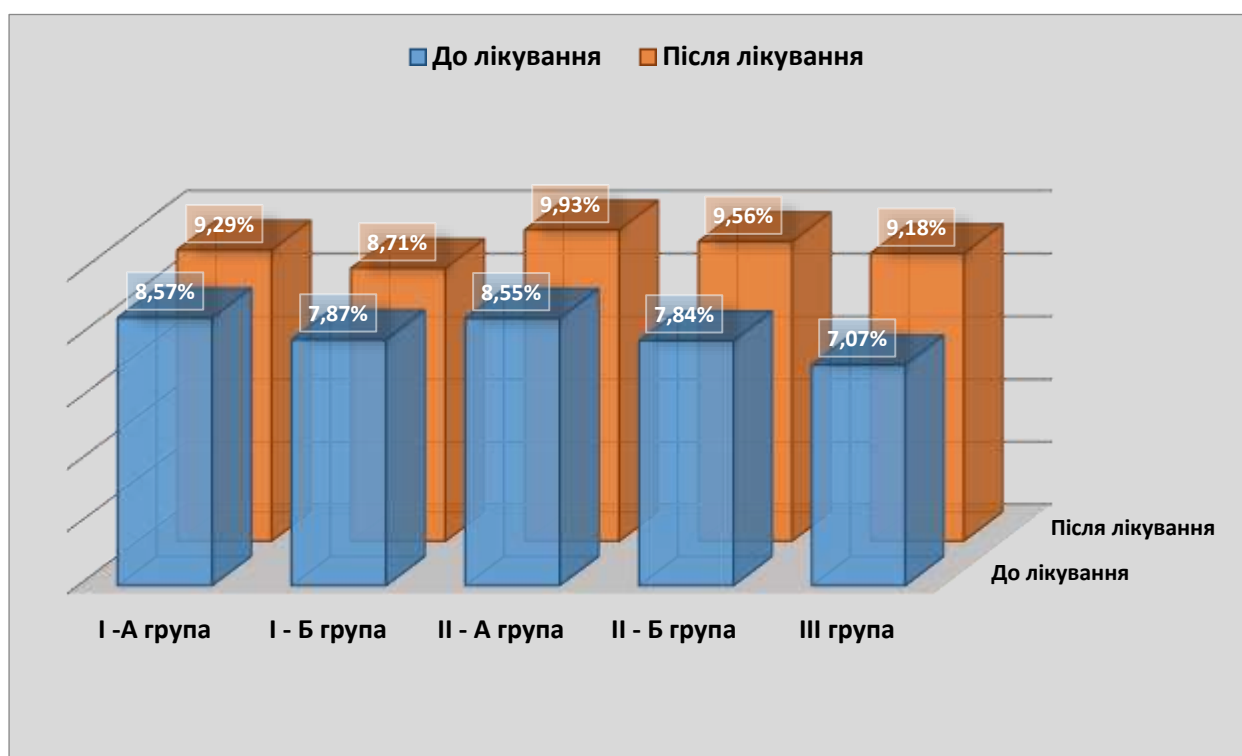


Рисунок 5.1 – Показники ЕЗВД до та після проведеного лікування

При застосуванні зофенаприлу спостерігався стійкий антигіпертензивний ефект практично у всіх хворих (73,9%), який у багатьох не був досягнутий при попередній терапії до моменту включення у дослідження (у 51,5% – бета-блокатори). Вдалий контроль АТ у пацієнтів з дисфункцією ендотелію саме препаратами ІАПФ, котрі володіють чітковою доказовою базою[260], підтверджує гіпотезу про взаємозв'язок АГ з ЕД.

Також проведене лікування внесло корективу в обмін сульфгідрильних сполук. Зокрема така тенденція спостерігалась при застосуванні донатора  $\text{SH}^-$  груп – зофенаприлу. Аналіз рівнів гідроген сульфіді, ГЦ та їхнього співвідношення ( $\text{H}_2\text{S}/\text{Hcy}$ ) до та після лікування, дозволив виявити достовірну різницю ( $p < 0,001$ ) між пацієнтами I-Б та II-Б і I-Б та III груп за показниками, що вивчались.



Таблиця 5.4 – Зміни лабораторних та інструментальних показників у хворих на ПсА в процесі лікування (М ± m)

Показник	I-A група (n=17)		I-B група (n=11)		II-A група (n=17)		II-B група (n=11)		III група (n=17)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ЕЗВД, %	8,57 ± 0,19	9,09 ± 0,22	7,87 ± 0,23	8,55 ± 0,27	8,55 ± 0,18	9,93 ± 0,21*	7,84 ± 0,19	9,56 ±0,23*	7,07 ± 0,15	9,18 ± 0,17*
ЦЕК, ·10 <sup>4</sup> /л	5,92 ± 0,25	5,45 ± 0,28	8,47 ± 0,42	8,02 ± 0,35	5,93 ± 0,26	5,31 ± 0,22	8,97 ± 0,41	5,18 ± 0,32	8,97 ± 0,41	5,55 ± 0,31
САТ, мм рт.ст.	123,5 ± 3,8	124,5 ± 4,5	147,5 ± 4,3	139,5 ± 3,2	128,5 ± 3,5	125,5 ± 3,3	150,5± 4,5	132,5 ± 3,0	159,5± 3,2	135,5 ± 3,3
ДАТ, мм рт.ст.	77,5 ± 1,5	75,7 ± 1,1	91,5 ± 1,4	84,5 ± 1,2	77,5 ± 1,5	72,5 ± 1,5	92,5 ± 0,9	82,5 ± 0,8	97,5 ± 1,5	82,5 ± 1,5
ЧСС, уд/хв	78,5± 1,4	72,4 ± 1,2	77,4 ± 1,8	79,4 ± 1,2	76,1 ± 1,5	72,4 ± 1,2	73,4 ± 1,1	74,4 ± 1,1	77,4 ± 1,1	78,4 ± 1,2
ЗХ, ммоль/л	5,52 ± 0,12	5,01 ± 0,08	5,11 ± 0,19	5,01 ± 0,11	5,51 ± 0,12	4,95 ± 0,09	5,09 ± 0,09	5,06 ± 0,15	5,97 ± 0,13	5,21 ± 0,11
ЛПНЦ, ммоль/л	3,42 ± 0,08	2,93 ± 0,08	2,89 ± 0,09	2,91 ± 0,11	3,41 ± 0,09	2,77 ± 0,11	2,82 ± 0,09	2,74 ± 0,11	3,72 ± 0,12	2,77 ± 0,11
ЛПВЦ, ммоль/л	1,02 ± 0,04	1,14 ± 0,08	1,18 ± 0,04	1,22± 0,05	1,01 ± 0,09	1,23 ± 0,05	1,19 ± 0,09	1,22 ± 0,11	0,98 ± 0,09	1,22 ± 0,05

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Креатинін	62,2 ± 3,5	63,4 ± 4,2	63,5 ± 5,4	64,8 ± 4,4	63,7 ± 4,4	63,5 ± 5,2	64,8 ± 4,7	64,2 ± 4,1	64,8 ± 4,4	63,7 ± 4,4
Тригліцериди	1,32 ± 0,04	1,35 ± 0,03	1,89 ± 0,08	1,51 ± 0,05	1,31 ± 0,04	1,33 ± 0,03	1,88 ± 0,04	1,42 ± 0,07	2,22 ± 0,14	1,48 ± 0,04
Глюкоза	5,07 ± 0,12	5,05 ± 0,11	4,95 ± 0,09	5,01 ± 0,12	5,02 ± 0,11	4,95 ± 0,11	4,93 ± 0,08	4,92 ± 0,13	5,11 ± 0,11	5,05 ± 0,12
Сечовина	5,37 ± 0,15	5,31 ± 0,17	5,52 ± 0,11	5,07 ± 0,10	5,37 ± 0,13	5,31 ± 0,17	5,59 ± 0,16	5,71 ± 0,18	4,97 ± 0,14	5,07 ± 0,16
АЛТ, од/л	17,4 ± 0,7	18,6 ± 0,8	16,4 ± 0,9	17,2 ± 0,7	14,3 ± 0,7	13,4 ± 0,9	16,2 ± 0,6	16,1 ± 0,7	16,1 ± 0,9	17,5 ± 0,7
АСТ, од/л	18,2 ± 0,8	19,2 ± 1,0	17,8 ± 0,8	19,2 ± 1,1	17,2 ± 1,1	17,9 ± 0,8	18,2 ± 1,4	18,1 ± 1,2	18,1 ± 0,8	19,9 ± 1,0
Білірубін, мкмоль/л	11,2 ± 1,8	14,4 ± 2,1	12,3 ± 1,7	12,8 ± 1,1	12,2 ± 1,0	12,3 ± 1,5	12,4 ± 1,1	10,8 ± 1,5	12,4 ± 1,1	12,3 ± 1,7
Гомоцистеїн	16,21 ± 0,59	15,88 ± 0,61	20,11 ± 0,95	19,72 ± 1,01	16,39 ± 0,52	15,76 ± 0,51	20,24 ± 1,05	12,13 ± 0,73 <sup>#</sup>	25,71 ± 1,38	15,96 ± 1,03 <sup>#</sup>
H <sub>2</sub> S	44,18 ± 1,55	47,68 ± 1,51	29,99 ± 1,22	30,18 ± 1,29	45,02 ± 1,26	46,08 ± 1,19	30,11 ± 1,52	39,92 ± 1,47 <sup>x</sup>	26,13 ± 1,74	37,18 ± 1,20 <sup>x</sup>
Примітка 1. * – достовірність відмінностей ЕЗВД між пацієнтами відповідних груп до та після початку лікування, p<0,001. Примітка 2. <sup>#</sup> – достовірність відмінностей рівнів ГЦ між пацієнтами відповідних груп до та після початку лікування, p<0,001. Примітка 3. <sup>x</sup> – достовірність відмінностей рівнів H <sub>2</sub> S між пацієнтами відповідних груп до та після початку лікування, p<0,001.										

Попри те, що зофенаприл не розглядається, як специфічний препарат для лікування вищеописаних станів, нормалізація рівнів  $H_2S$  та ГЦ виявлена у 19 (67,9 %) пацієнтів з 28, що демонстрували дані порушення і власне отримували модифіковану терапію. При порівнянні пацієнтів II-Б (зофенаприл) та III груп (зофенаприл + розувастатин) достовірних відмінностей за вказаними показниками виявлено не було, що дозволяє зробити висновок про ізольовану роль ІАПФ в даному дослідженні щодо корекції ГГЦ.

### *Резюме*

Встановлено, що використання ліпідознижуючого препарату розувастатин дозволяє зменшити прояви ЕД шляхом корекції порушень ліпідного обміну та плейотропним впливом, яким властивий статинам, на чинники вазоконстрикції та вазодилатації. Застосування ІАПФ зофенаприлу дозволило поряд із контролем перебігу АГ отримати суттєвий приріст в здатності ендотелію до вазодилатації. Комбіноване застосування даних препаратів продемонструвало значний вплив на ЕД у пацієнтів з дисліпідемією та АГ, потенціюючи один одного, дана модифікована терапія демонструвала нормалізацію не тільки рівнів АТ та атерогенних ліпідів, але і суттєво покращувала ЕЗВД та зменшувала ознаки пошкодження ендотелію (рівень ЦЕК).

Безумовно вартим уваги залишається позитивний ефект впливу зофенаприлу на рівні гомоцистину та гідроген сульфід у пацієнтів з ПсА та АГ. Даний ІАПФ, ймовірно будучи донором сульфгідрильних груп здатен частково компенсувати дефіцит  $H_2S$ , як одного з ключових газотрансмітерів і вазодилаторів та чинить стимулюючий ефект на продукції NO.

Результати розділу опубліковано у наукових працях автора [333-335].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Псоріатичний артрит – це складне аутоімунне запальне захворювання, яке не тільки вражає суглоби та шкіру, але й спричиняє низку коморбідних ускладнень. Серед них СС захворювання, ожиріння, метаболічний синдром, ЦД 2 типу, остеопороз, жирова дистрофія печінки, депресія та тривога, що стали значущими та доволі поширеними супутніми патологіями у цих пацієнтів. Встановлено, що їхня частота є значно вищою при ПсА порівняно із загальною популяцією. Крім того, ці супутні недуги не тільки ускладнюють клінічний перебіг основної нозології, але й сприяють підвищенню рівня захворюваності та смертності серед вказаної когорти пацієнтів. Розуміння складних взаємозв'язків між ПсА та його супутніми захворюваннями є надзвичайно важливим для покращення догляду за пацієнтами, вдосконалення стратегій лікування та, зрештою, покращення якості життя людей, які живуть з цією недугою [342].

Протягом останніх двох десятиліть значно зросла увага та кількість наукових досліджень присвячених проблемі спондилоартропатій, у тому числі і ПсА. В першу чергу це пов'язане із появою вискоєфективних, проте доровартісних лікарських препаратів, а також з розвитком діагностичних можливостей сучасної ревматології. Провідні ревматологічні спільноти, такі як EULAR (European league against rheumatism) та ACR (American college of rheumatology) активно впроваджують в практику рекомендації щодо протоколів лікування, в тому числі, будучи першопрохідцями, запроваджують тренди в застосуванні імунобіологічної терапії [1-3, 343].

За останні два-три десятиліття поширеність цього захворювання збільшилась, вік діагностики початку недуги значно знизився, що спонукало наукову спільноту до створення організації, котра би активно займалась впровадженням сучасних методів діагностики, лікування та профілактики.

Такою стала Група з дослідження та оцінки псоріазу та псоріатичного артриту (GRAPPA) [344].

У червні 2022 року випустила оновлені настанови, попередня версія яких датується 2015 роком. Ця всеосяжна настанова не лише розглядає лікування периферичного та аксіального артриту, ентезиту, дактиліту, псоріазу шкіри та нігтів, але й на відміну від EULAR та ACR пропонує важливу інформацію щодо ведення супутніх захворювань, які суттєво впливають на стратегію лікування [92].

Попри навіть такі масштабні за своїм значенням наукові праці, за останнє десятиліття, кількість статей, що стосується деталізації ролі запалення, гіпергомоцистеїнемії в розвитку СС ризику серед осіб з ПсА, в базі PubMed не перевищила декількох десятків одиниць, практично відсутні відомості про взаємозв'язки площі ураження та поширеності шкірного процесу з супутніми СС захворюваннями, вплив активності системного запалення на стан ендотелію, порушення ліпідного та сірковмісного обміну, активацію та форсування перебігу множинних чинників кардіоваскулярного ризику, на сьогоднішній день відсутні чіткі алгоритми та рекомендації щодо визначення СС ризику у даної когорти пацієнтів.

Саме тому, метою та завданням нашого дослідження було розробити ефективну стратегію для оптимізації ранньої діагностики та превентивного лікування СС захворювань у хворих з ПсА шляхом вивчення клініко-лабораторних особливостей коморбідного перебігу недуг, показників ліпідного та тіолового обмінів, функціонального стану ендотелію, оцінки ефективності медикаментозних методів корекції ЕД та АГ в процесі лікування.

Відповідно було обстежено 97 пацієнтів (60 чоловіків та 37 жінок) із ПсА. Середній вік пацієнтів становив  $(37,2 \pm 0,7)$  років. Переважну більшість пацієнтів склали представники чоловічої статі (61,9%), що лише підтверджує раніше відомі дані про підвищену частоту поширеності

псоріатичного артриту у чоловіків. Вивчаючи перебіг захворювання у хворих на ПсА, було встановлено, що середня тривалість становила  $15,38 \pm 0,55$  років, а переважна більшість тривалості недуги становила від 10 до 15 років.

Попри те, що клінічна картина псоріатичної артропатії вперше описана понад два століття тому і на сьогодні є загально відомою, діагноз ПсА верифікується в середньому через 5-8 років від появи перших шкірних симптомів [344]. На наш погляд, це пов'язано з цілою низкою причин. Однією з них є погана обізнаність самих пацієнтів про особливості перебігу недуги, пацієнти не пов'язують слабковиражені суглобові скарги зі шкірним процесом, в зв'язку з чим це призводить до затримки звернення за медичною допомогою. В іншому випадку, – завдяки патофізіологічній особливості, коли шкірні прояви власне передують суглобовому ураженні. Також важливими факторами є відносно не висока чутливість діагностичних критеріїв ПсА, особливо при застосуванні їх в дебюті захворювання, коли відсутні шкірні зміни (за даними Lubrano E та співавт. у 10-15 % суглобові зміни передують висипанню [345]), відсутність лабораторних специфічних маркерів різноманіття клінічної симптоматики, в тому числі, непостійний біль мігруючого характеру в суглобах чи хребті, домінування на певних етапах захворювання позаскелетних проявів.

Згадані аспекти ускладнюють діагностику ПсА і вносять свої відмінності в сприйняття та інтерпретацію симптомів як самими пацієнтами, так і медичними фахівцями. Додатково, відсутність загальноприйнятих та чутливих біомаркерів ранньої діагностики дозволяє розвитку хвороби ускладнювати своєчасне виявлення та лікування.

В останні роки масштабні дослідження, проведені під керівництвом L.M. Perez-Chada та J.F. Merola [100] і S. Gupta та ін. [9], дозволили отримати вичерпне уявлення про асоціації, прогностичні можливості та кореляції між активністю захворювання, ураженням ендотелію, тягарем супутніх захворювань та ризиком СС недуг у пацієнтів з ПсА.

Проведений нами аналіз коморбідної патології дозволив встановити підвищену поширеність кардіоваскулярної патології серед пацієнтів з ПсА, а саме АГ та ДЛ, а використання індексу коморбідності PsACI дозволило визначити пацієнтів групи ризику розвитку неблагоприємних ускладнень протягом найближчого часу.

Порівняльна характеристика пацієнтів з різними стадіями активності запального процесу дозволила констатувати факт вагомого впливу запального процесу на розвиток та прогресування кардіоваскулярного ризику в осіб з ПсА, оскільки нами виявлені суттєві відмінності серед пацієнтів з різними стадіями активності за порушенням ліпідного обміну – коливаннями рівнів ЛПНЩ та ЛПВЩ, значенням ТІМ, та різницю в показниках АТ.

У хворих на ПсА діагностовано низку ознак, що свідчать на користь існування ЕД. На даний момент загальновизнаним вважається факт, що біологічно активні речовини, які продукуються ендотелієм, відіграють провідну роль у регуляції функціональної активності, проліферації та апоптозу всіх клітин судинної стінки. Також вони беруть участь в взаємодії з форменими елементами і компонентами плазми крові. [346-347].

Під час аналізу вазорегулюючої здатності ендотелію виявлено, що рівень ЕЗВД у пацієнтів з ПсА був значно нижчим порівняно з групою контролю ( $(9,07 \pm 0,19) \%$  проти  $(13,11 \pm 0,25) \%$  відповідно,  $p < 0,001$ ), тоді як значення ЕНВД було достовірно вищим у хворих порівняно із здоровими особами ( $(25,42 \pm 0,44)$  проти  $(19,95 \pm 0,27) \%$  відповідно,  $p < 0,001$ ). Підтвердженням переважання ЕНВД над ЕЗВД є значно вище значення індексу реактивності плечової артерії у хворих на ПсА ( $2,82 \pm 0,07$  порівняно з  $1,54 \pm 0,09$  у осіб контрольної групи,  $p < 0,01$ )

Труднощі в інтерпретації встановлених змін у функціональному стані ендотелію при будь-якому патологічному стані, перш за все, пов'язана із наявністю достатньо великої кількості факторів, які можуть впливати на ендотелій. Виявлення такої реакції на зовнішньо введений нітрат, ймовірно,

свідчить про дисбаланс серед продукованих ендотелієм чинників, з переважанням вазоконстрикторів та супресією eNOS. Цей ефект нейтралізується великими дозами NO, донатором якого є нітрогліцерин, що і викликає виражену вазодилатацію, та збігається з науковими даними [14, 218].

При проведенні оцінки клінічних та лабораторних характеристик ПсА в залежності від значення ЕЗВД, виявлено що у осіб зі зниженою вазорегулюючою здатністю ендотелію за рівнем показників ліпідного обміну, зокрема ЗХ, ЛПВЩ і ЛПНЩ та ЛП (А), та ендогенних тіолів (гомоцистеїн, H<sub>2</sub>S) значеннями ТКІМ та САТ і ДАТ, показниками активності запального процесу (СРБ і ШОЕ). Зміни у ліпідному профілі, виявлені в цьому дослідженні, є характерними для пацієнтів із системними запальними захворюваннями і збігаються з інформацією, представленою у літературних джерелах [12-13, 15, 37].

Оцінка за шкалою Q-Risk дозволила констатувати підвищений СС ризик в загальній когорті, який становив  $6,46 \pm 0,36$  % вірогідності розвитку несприятливих подій протягом наступних 10 років, що згідно з інтерпретацією шкали, яка використовувалася, в 7,7 рази перевищує середній ризик у контрольній групі ( $0,84 \pm 0,11$ %) ( $p < 0,001$ ). Крім того, співвідношення шансів (OR) вказує на те, що пацієнти з ПсА мають більший ризик ССЗ порівняно з контрольною групою. Зокрема, OR для проміжного ризику ( $>10\%$ ) становить 3,4, що вказує на те, що пацієнти з ПсА в 3,4 рази частіше мають середній ризик СС недуг порівняно з здоровою популяцією. Проведений множинний регресійний аналіз дозволив встановити, що з поміж множинних факторів найбільш значущий вплив мають тривалість недуги ( $\beta$  0.5; OR 1.65,  $p < 0.001$ ) та активність захворювання, за DAPSA ( $\beta$  0.09; OR 1.09,  $p < 0.001$ ).

У пацієнтів з ПсА виявлено не лише порушення здатності ендотелію до вазодилатації, але й ознаки його структурного ушкодження. Аналіз рівня



ЦЕК у цих осіб показав статистично значущі відмінності порівняно з особами групи контролю ( $p < 0,001$ ). Результати свідчать про високі значення цього показника (понад  $5,0 \cdot 10^4/\text{л}$ ) у 97,3% пацієнтів з псоріатичним артропатією і визначеною дисфункцією ендотелію (ЕЗВД  $< 10\%$ ). Також слід відзначити, що конгломерати ЦЕК, що вказують на виражене ушкодження ендотелію, були присутні у 30,1 % пацієнтів з ПсА, в той час як вони відсутні в групі контролю.

Дослідження місця факторів кардіоваскулярного ризику у виникненні ЕД показало прямі взаємозв'язки, що підтверджують статистично значущі кореляції між рівнем ЦЕК та показниками ліпідного обміну, зокрема такими як, ЛПНЩ ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), ІА ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ) та ГЦ ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджують гіпотезу про взаємозв'язок тривалого хронічного запалення, ДЛ та ЕД, що відповідає літературним даним[27].

Наступним етапом нашого дослідження було проведення аналізу вивчення взаємозв'язків показників ЕЗВД з показниками перебігу та маркерами активності ПсА, класичними факторами СС ризику.

Були встановлені значні асоціації, котрі дозволили констатувати залежність порушення дисфункції ендотелію від тривалості захворювання ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,001$ ), показника ТКІМ ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,001$ ), віку обстежених хворих ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,001$ ), рівнями ЛПНЩ ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ),  $\text{H}_2\text{S}$  ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ), СРБ ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ) ГЦ ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), значеннями DAPSA ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ), САТ ( $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ) і ДАТ ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ), PASI ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ), тригліцерид-глюкозним індексом (TyG) ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,001$ ).

Подальший статистичний аналіз із почерговим виключенням статистично незначимих та мультиколенеарних чинників показав, що лише 4 параметри надають значущий вплив на стан ендотелію: тривалість захворювання ( $\beta = -0,389$ ,  $B = -0,128$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $\beta = -0,101$ ,  $B = -0,329$ ,

$p=0,01$ ), ЦЕК ( $\beta=-0,580$ ,  $B=-0,411$ ,  $p<0,001$ ) та TyG ( $\beta= 0,168$ ,  $B= 0,875$ ,  $p=0,008$ ), що після отримання додаткових даних дозволив побудувати рівняння регресії, яке дозволяє пов'язати ЕД та її клініко-лабораторні предиктори:

$$\begin{aligned} \text{ЕЗВД} = 1,01 + (-0,128 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + \\ 2,379 \cdot (\text{TyG}) + (-0,411 \cdot (\text{ЦК})) = 1,01 - (0,128 \cdot \text{Тривалість захворювання}) + \\ 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + (2,379 \cdot \text{TyG}) - (0,411 \cdot (\text{ЦК})) \end{aligned}$$

Таким чином, після проведення комплексного дослідження стану та функцій ендотелію, аналізу маркерів його пошкодження серед осіб із ПсА, можна зробити висновок про наявність ознак дисфункції та його пошкодження. Аналізуючи отримані дані, слід відзначити виражений негативний вплив запального процесу на фізіологічне функціонування ендотелію та роль його дисфункції у розвитку АГ в осіб зі ПсА. Клінічна важливість цього факту заключається в тому, що дисфункція ендотелію прямо пов'язана з участю у процесах ремоделювання стінки судин та формування атеросклерозу, виступаючи однією з патогенетичних ланок у розвитку самої гіпертонії [257].

З метою прогнозування ймовірності розвитку АГ у хворих з ПсА був проведений бінарний логістичний аналіз результатом якого являється побудова логістичної функції наступного порядку:

$$\begin{aligned} p = 1/1 + e^{-z}, \text{ де } z = 0,607 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,082 \cdot (\text{ІА}) + \\ 0,367 \cdot (\text{H2S/Hcy}) - 0,113 \cdot (\text{ЕЗВД}) - 13,835 \end{aligned}$$

Як видно з отриманих результатів, з поміж множинних факторів розвитку АГ, найбільш значущими виявились такі як тривалість недуги, індекс атерогенності, як показник ліпідного обміну та співвідношення гідроген сульфїду до гомоцистеїну (H2S/Hcy ratio), як показник сірковмісного обміну, а також стан вазодилатуючої функції ендотелію.

Можна припустити, що саме ЕД, котра дебютує на фоні персистуючого системного запалення, як це неодноразово повідомлялось в ряді клінічних досліджень, зокрема використовуючи базову модель ревматоїдного артриту [119], є основною причиною розвитку гіпертонії у хворих на псоріатичну артропатію, адже відмінностей за іншими класичними чинниками кардіоваскулярного ризику, окрім ДЛ, виявлено не було. Важливість цього висновку полягає в тому, що ендотелій безпосередньо бере участь у формуванні атеросклеротичних змін та ремоделюванні судин серця і судин загалом. Це підкреслює значення вивчення ЕД та її патологічних процесів, оскільки це може виграти ключову роль у розумінні механізмів розвитку СС ускладнень у пацієнтів із псоріатичною артропатією. Глибоке дослідження цих зв'язків може вказати на нові напрямки в профілактиці та лікуванні цієї групи пацієнтів.

Виявлено, що відсутність специфічної корекції ЕЗВД за умов стандартної терапії не впливала на зміни її кількісних показників.

Доведено, що призначення препарату зофенаприлу у пацієнтів з ПсА та АГ, сприяло не тільки нормалізації АТ у всіх обстежуваних пацієнтів, а і сприяло покращенні вазодилатуючої здатності ендотелію. Застосування розувастатину сприяло нормалізації ліпідного профілю аналогічно до стандартного протокольного лікування (аторвастатин), проте виявлено достовірну різницю за зростанням ЕЗВД ( $p < 0.001$ ). Модифіковане лікування зофенаприлом та розувастатином у пацієнтів з гіпертонією та порушеним ліпідним обміном продемонструвало значне покращення вазорегулюючої здатності ендотелію та контроль АТ у хворих з АГ.

Наші статистичні аналізи надали надійні докази асоціацій, прогностичних можливостей та кореляцій між активністю захворювання, дисфункцією ендотелію, тягарем супутніх захворювань, ризиком ССЗ та АГ у пацієнтів з ПсА. Ці кількісні дані сприяють всебічному розумінню

багатогранної природи ПсА та його наслідків для стратегій ведення пацієнтів і лікування.

Отже, наші результати підтверджують участь дисфункції ендотелію, гіпергомоцистеїнемії та системного запального процесу у розвитку СС ризику та АГ у хворих з ПсА. Результати цього дослідження узгоджуються з існуючими загальновизнаними літературними даними, ще більше поглиблюючи існуючі знання.

Наше дослідження надає цінну інформацію про профіль коморбідності у пацієнтів з ПсА, підкреслюючи значний вплив супутніх захворювань на цю популяцію пацієнтів. Визнаючи складні зв'язки між ПсА та його супутніми захворюваннями, медичні працівники можуть сформулювати більш персоналізовані та комплексні стратегії лікування, які враховують весь спектр потреб пацієнта.

## ВИСНОВКИ

У дисертації проведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання в галузі клінічної медицини, внутрішньої медицини та ревматології щодо підвищення ефективності ранньої діагностики та оптимізації превентивного лікування серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит шляхом вивчення ролі системного запального процесу у розвитку серцево-судинного ризику, дисфункції ендотелію, порушення ліпідного та обміну ендогенних тіолів, артеріальної гіпертензії, стратифікації факторів її виникнення та обґрунтування доцільності застосування розувастатину та інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту – зофенаприлу в комплексному лікуванні.

1. Встановлено, що перебіг ПсА у обстежених пацієнтів відзначався домінуванням (за DAPSA) високого ( $n=31$  (31,9 %)) та помірного ( $n=48$  (49,5 %)) ступенів активності за відсутності хворих із стадією ремісії (0 %) відповідно. Констатовано суттєві асоціації активності запального процесу з тяжкістю та розповсюдженістю шкірного псоріазу (за PASI,  $r = 0,72$ ,  $p<0,001$ ), рівнем больових відчуттів за ВАШ ( $r = 0,71$ ,  $p<0,001$ ), функціональними порушеннями (за HAQ-DI,  $r = 0,61$ ,  $p<0,001$ ), тривалістю захворювання ( $r = 0,55$ ,  $p<0,001$ ), якістю життя (за PsAID,  $r=0,49$  ( $p<0,001$ )).

2. З'ясовано, що в когорті обстежених пацієнтів переважали кардіо-метаболічні порушення ( $n=78$  (80,4 %)), в тому числі АГ виявлена у 40,2 % ( $n=39$ ), дисліпідемія у 52,6 % ( $n=51$ ), психологічні розлади (зокрема депресія та тривога) – у 29,9 % ( $n=29$ ), гастроентерологічні – у 24,7 % ( $n=24$ ), неврологічні – у 20,6 % ( $n=20$ ), ендокринологічні – у 11,3 % ( $n=11$ ) пульмонологічні – у 10,3 % ( $n=10$ ), гематологічні – у 9,3% ( $n=9$ ) та офтальмологічні (переважно увеїт)– у 5,2 % ( $n=5$ ) відповідно. Використання PsACI дозволило встановити середній показник індексу коморбідності на

рівні ( $6,33 \pm 0,29$ ) балів (95 % ДІ 0,5-12,5), причому в 55 випадках (56,7 %) спостерігалось перевищення максимально допустимого порогового значення ( $\geq 8$ ). Доведено, що тягар коморбідних захворювань у пацієнтів з ПсА суттєво асоціюється з вищою активністю захворювання (за DAPSA ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,75$ )), тяжкістю ураження шкірного процесу (за PASI ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,55$ )), вираженістю функціональних порушень (за HAQ-DI ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,48$ )), та погіршенням якості життя (за PsAID ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,43$ )).

3. У хворих на ПсА виявлена ЕД у 75,3% % випадків, причому при супутній АГ – у 100 %. Рівень ЕЗВД достовірно відрізнявся у порівнянні з групою контролю ( $9,07 \pm 0,19$ ) проти ( $13,11 \pm 0,25$ ) % відповідно,  $p < 0,001$ ). Аналіз вмісту ЦЕК в периферичній крові продемонстрував достовірну ( $(7,15 \pm 0,27) \cdot 10^4/\text{л}$  і  $(4,05 \pm 0,11) \cdot 10^4/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ) різницю між пацієнтами з ПсА та здоровими особами. Констатовано, що порушення здатності ендотелію до вазодилатації суттєво асоціюється з рівнем ЦЕК ( $r = - 0,93$ ,  $p < 0,001$ ), тривалістю захворювання ( $r = - 0,82$ ,  $p < 0,001$ ), ТКІМ ( $r = - 0,78$ ,  $p < 0,001$ ), віком обстежених хворих ( $r = - 0,75$ ,  $p < 0,001$ ), рівнями ЛПНЩ ( $r = - 0,70$ ,  $p < 0,001$ ),  $\text{H}_2\text{S}$  ( $r = - 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), ЛПВЩ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ), СРБ ( $r = - 0,65$ ,  $p < 0,001$ ) ГЦ ( $r = - 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), значеннями DAPSA ( $r = - 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), САТ ( $r = - 0,62$ ,  $p < 0,001$ ) і ДАТ ( $r = - 0,61$ ,  $p < 0,001$ ), PASI ( $r = - 0,52$ ,  $p < 0,001$ ), ЗХ ( $r = - 0,55$ ,  $p < 0,001$ ), тригліцерид-глюкозним індексом (TyG ( $r = - 0,49$ ,  $p < 0,001$ )).

4. Констатовано, що у пацієнтів з ПсА ризик розвитку неблагоприятних СС подій протягом наступних 10 років становив ( $6,46 \pm 0,36$ ) %, що в 7,7 рази перевищує середній ризик у контрольній групі ( $(0,84 \pm 0,11)$  %) ( $p < 0,001$ ) причому в осіб із супутньою АГ його значення виявлено на рівні ( $9,72 \pm 0,45$ ) %.

Крім того, доведено, що пацієнти з ПсА в 3,4 рази частіше мають середній ризик СС недуг порівняно з здоровою популяцією (OR = 3,4 95 % ДІ 1,75–5,01,  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що найбільш значущі предиктори ризику розвитку СС недуг у пацієнтів з ПсА пов'язані з тривалістю ( $b=0,80$ ;  $V=0,50$ ;  $OR=1,65$ ,  $p<0,001$ ; критична тривалість ПсА 11 років (AUC 0,98 (95% ДІ: 0,95-1;  $p<0,001$ ) чутливість 91 % і специфічність 55 %) та активністю захворювання (DAPSA ( $b=0,20$ ;  $V=0,09$ ;  $OR 1,09$ ,  $p<0,00$ ; значення індексу 18 (AUC 0,8 (95 % ДІ: 0,7-0,9;  $p<0,001$ ) чутливість 69 % і специфічність 86,4 %).

Поряд із тим доведено вагоме взаємообтяження між ЕД і тривалістю захворювання ( $\beta=-0,389$ ,  $V=-0,128$ ,  $p<0,001$ ), ЛПВЩ ( $\beta=-0,101$ ,  $V=-0,329$ ,  $p=0,01$ ), ЦЕК ( $\beta=-0,580$ ,  $V=-0,411$ ,  $p<0,001$ ) та TyG ( $\beta= 0,168$ ,  $V=0,875$ ,  $p=0,008$ ).

Встановлено предиктори розвитку АГ, які включають такі параметри, як тривалість недуги ( $b=0,607$ ,  $p<0,05$ ), індекс атерогенності ( $b=1,082$ ,  $p<0,05$ ), співвідношення гідроген сульфїду до гомоцистеїну ( $b=0,367$ ,  $p<0,05$ ) ( $H_2S/Hcy$  ratio), а також стан вазодилатуючої функції ендотелію ( $b= - 0,113$ ,  $p<0,05$ ).

5. Виявлено, що відсутність корекції ЕЗВД за умов стандартної терапії не впливала на зміни її кількісних показників. Доведено, що призначення препарату зофенаприлу у пацієнтів з ПсА та АГ сприяло покращенню вазодилатуючої здатності ендотелію на 21,9 %. Застосування розувастатину призводило до нормалізації ліпідного профілю аналогічно до стандартного протокольного лікування (аторвастатин), проте констатувало достовірну різницю за зростанням ЕЗВД на 16,1 % ( $p<0.001$ ). Модифіковане лікування зофенаприлом та розувастатином у осіб з поєднаною АГ і дисліпідемією виявило значне покращення здатності ендотелію до вазодилатації та контроль АТ (нормалізацію ЕЗВД виявлено у 23,5 %, причому середній показник зріс на  $(29,8 \pm 1,1)$  %,  $p<0.001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для запобігання СС недуг у хворих на ПсА необхідно проводити визначення серцево-судинного ризику за шкалою Q-risk, контролювати моніторинг показників ліпідного (ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА) та тіолового (ГЦ, H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>S/Hcy) обмінів, системного запалення (СРБ).

2. Хворим з ПсА для моніторингу стану ендотелію рекомендується проведення проби з реактивною гіперемією та визначенням рівня циркулюючих ендотеліальних клітин як неінвазивних, надійних та достовірних маркерів дисфункції ендотелію з подальшим скринінгом прогностичних значень стану ендотелію, шляхом використання формули:  $EЗВД = 1,01 + (-0,128 \cdot \text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + 2,379 \cdot (\text{TyG}) + (-0,411 \cdot (\text{ЦЕК})) = 1,01 - (0,128 \cdot \text{Тривалість захворювання}) + 1,446 \cdot (\text{ЛПВЩ}) + (2,379 \cdot \text{TyG}) - (0,411 \cdot (\text{ЦЕК}))$ .

3. Рекомендовано для встановлення ймовірності виникнення АГ використовувати формулу, отриману при проведенні логістичного аналізу:  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ , де  $z = 0,607 \cdot (\text{Тривалість захворювання}) + 1,082 \cdot (\text{ІА}) + 0,367 \cdot (\text{H}_2\text{S}/\text{Hcy}) - 0,113 \cdot (\text{ЕЗВД}) - 13,835$

4. З метою покращання ЕД, контролю АГ та дисліпідемії у пацієнтів з ПсА рекомендовано застосування зофенаприлу і розувастатину.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):31-58.
2. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, Stanislavchuk M, Rychlewska-Hanczewska A, Dudek A, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2367-2377.
3. Коваленко ВМ, Шуба НМ, Борткевич ОП, Гарміш ОО, Проценко ГО, Крилова АС, та ін. Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ: Моріон; 2021. 399 с. ISBN 978-966-2066-79-1.
4. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:32-5.
5. Elalouf O, Muntyanu A, Polachek A, Pereira D, Ye JY, Lee KA, et al. Mortality in psoriatic arthritis: Risk, causes of death, predictors for death. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):571-5.
6. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:677-98.
7. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169:783-93.
8. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:968-77.

9. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):275-84.
10. Khimion LV, Boiko AV. 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. *Wiad Lek.* 2020;73(5):914-19.
11. Хімiон ЛВ, Кузик Ю. NT-проBNP у хворих на ревматоїдний артрит: взаємозв'язок імунозапального процесу і стану серцево-судинної системи. *Family medicine.* 2020;(3):61-66.
12. Tuleta, I., França, C. N., Wenzel, D., Fleischmann, B., Nickenig, G., Werner, N. et al. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015;858:1-7.
13. Chimed S, van der Bijl P, Lustosa R, Fortuni F, Montero-Cabezas JM, Ajmone Marsan N, et al. Functional classification of left ventricular remodelling: prognostic relevance in myocardial infarction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):912-24.
14. Babalic FCA, Borza C, Ilie Rosca C, Gurban CV, Banciu CD, Mederle OA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients: Correlations between insulin resistance and disease activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(18):6796–4.
15. Marushchak M, Kozak K, Krynytska I. Comorbid overweight/obesity and chronic pancreatitis exacerbate dyslipidemia progression in type 2 diabetic patients. *Endocr Regul.* 2022;56(3):168-77.
16. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and

Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.

18. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5): 924-8.

19. Kotsiuba O, Hrebenyk M, Yarema N, Lypovetska S. Lipid disorders in hypertensive patients with diastolic dysfunction and asymptomatic hyperuricemia. *PharmacologyOnLine.* 2021;3:1875-83.

20. Гребеник МВ, Гончарук ЮВ. Особливості ремоделювання міокарда у хворих із фібриляцією передсердь і супутніми артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2022;1:75-80.

21. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6.

22. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H<sub>2</sub>S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7629673.

23. Khudan R, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. Influence of chronic hyperhomocysteinemia on the features of bone metabolism in the case of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *Dent Med Probl.* 2022;59(2):255-261.

24. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):867.

25. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3662-72.

26. Zaichko K, Stanislavchuk M, Zaichko N. Circadian fluctuations of endothelial nitric oxide synthase activity in females with rheumatoid arthritis: a

pilot study. *Rheumatol Int.* 2020;40(4):549-554.

27. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol.* 2009;196(2):193-222.

28. Smiyan SI, Koshak BO, Gnatko IV. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Med Med Res.* 2017;3(2):5-9.

29. Проценко ГО. Клінічні прояви псоріатичного артриту та підходи до його лікування. *Український ревматологічний журнал.* 2023;92(2):53-57.

30. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):65-70.

31. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273-2284.

32. López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. Psoriatic arthritis. *Med Clin (Barc).* 2022;159(1):40-46

33. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101670.

34. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol.* 2009;83:28-29.

35. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573.

36. Druce KL, Yimer BB, Humphreys J, Njuki LN, Bourke D, Li M, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in the UK: a health intelligence analysis of UK Primary Care Electronic Health Records 1991-2020. *Rheumatology (Oxford).* 2023:kead586. Epub ahead of print.

37. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Jun;35(2):101692. doi: 10.1016/j.berh.2021.101692. Epub 2021 May 18. PMID: 34016528.

38. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101694.
39. Mohamed L, ben Mokhtar S. Різновиди прояву феномену Кебнера при захворюваннях шкіри. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2010;(1-2):214-216.
40. Yorulmaz A. Dermoscopy: the ultimate tool for diagnosis of nail psoriasis? A review of the diagnostic utility of dermoscopy in nail psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica.* 2023;32(1):11-15.
41. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology.* 2014;170(2):304-14.
42. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 1358-1361.
43. Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:804-8.
44. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):41-48.
45. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):41-8.
46. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017;7:87-94.
47. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(5):1007-1022.
48. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesement and management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70: 77–84.
49. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol.* 2014;94: 627–634.
50. Taheri Sarvtin M, Shokohi T, Hajheydari Z, Yazdani J, Hedayati MT.

Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;53(12):e555-e560.

51. Ng CY, Huang YH, Chu CF, Wu TC, Liu SH. Risks for *Staphylococcus aureus* colonization in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):967-977.

52. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:1273-7.

53. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford).* 2012;1(52):62-7.

54. Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology.* 2016;55(12):2191-2199..

55. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, Kılıç E, Sargın B, Kasman SA, et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: a multi-center study. *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105177.

56. Tang MW, Garcia S, Gerlag DM, Tak PP, Reedquist KA. Insight into the endocrine system and the immune system: a review of the inflammatory role of prolactin in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Front Immunol.* 2017;8:720.

57. Meissner Y, Rudi T, Fischer-Betz R, Strangfeld A. Pregnancy in women with psoriatic arthritis: a systematic literature review of disease activity and adverse pregnancy outcomes. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(3):530-538.

58. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015;41:569–579.

59. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The cost of psoriasis and psoriatic arthritis in 5 European

countries: a systematic review. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2016;107(7):577-590.

60. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735.

61. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1685-1691.

62. Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, Terada Y, Sano S. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients: an onset of psoriatic arthritis? *J Dermatol*. 2016;43:650-654

63. Acosta Felquer ML, FitzGerald O. Peripheral joint involvement in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:26–30

64. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983–994.

65. Li Q, Chandran V, Tsoi L, O’Rielly D, Nair RP, Gladman D, Elder JT, Rahman P. Quantifying Differences in Heritability among Psoriatic Arthritis (PsA), Cutaneous Psoriasis (PsC) and Psoriasis Vulgaris (PsV). *Sci Rep*. 2020;10:4925.

66. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:11574.

67. Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG, Perate M, Dooley LT. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician’s Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol*. 2003;2(3):260-266.

68. Montes de Oca Pedrosa A, Oakley A, Rogers J, Rangaitaha Epiha M. PASI vs PO-PASI: Patient-Oriented PASI (PO-PASI) is comparable to clinician score PASI. *Australas J Dermatol*. 2022;63(1):e67-e70.

69. Punzi L, Pianon M, Rossini P, Schiavon F, Gambari PF. Clinical and

Laboratory Manifestations of Elderly Onset Psoriatic Arthritis: A Comparison with Younger Onset Disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:226

70. Siegel EL., Orbai AM., Ritchlin CT. Targeting Extra-Articular Manifestations in PsA: A Closer Look at Enthesitis and Dactylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015;27:111–117.

71. Novelli L, Lubrano E, Venerito V, Perrotta FM, Marando F, Curradi G, Iannone F. Extra-articular manifestations and comorbidities in Psoriatic Disease: A journey into the immunologic crosstalk. *Front Med.* 2021;8:737079.

72. Boix-Amorós A, Badri MH, Manasson J, Blank RB, Haberman RH, Neimann AL, et al. Alterations in the cutaneous microbiome of patients with psoriasis and psoriatic arthritis reveal similarities between non-lesional and lesional skin. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(4):507-514.

73. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171:1123–1128.

74. Patrizi A, Venturi M, Scorzoni R, Pazzaglia M, Malavolta N, Bardazzi F. Nail dystrophies, scalp and intergluteal/perianal psoriatic lesions: risk factors for psoriatic arthritis in mild skin psoriasis? *Giorn Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(2):177-184.

75. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2009;61(2):233-239.

76. Tillett W, Merola JF, Thaçi D, et al. Disease characteristics and the burden of joint and skin involvement amongst people with psoriatic arthritis: a population survey. *Rheumatol Ther.* 2020;7:617-637.

77. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. *RMD Open.* 2019;5(1):e000867



78. Wittkowski KM, Leonardi C, Gottlieb A, et al. Clinical symptoms of skin, nails, and joints manifest independently in patients with concomitant psoriasis and psoriatic arthritis. *PLoS One*. 2011;6(6):e20279.

79. McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*. 2012;225:100-9.

80. Gracey E., Burssens A., Cambré I., Schett G., Lories R., McInnes I.B., Asahara H., Elewaut D. Tendon and Ligament Mechanical Loading in the Pathogenesis of Inflammatory Arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020;16:193–207

81. Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D. Gender Difference in Disease Expression, Radiographic Damage and Disability among Patients with Psoriatic Arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2013;72:578–582.

82. Бур'янов ОА, Кваша ВП, Котюк ВВ, Чекушин ДА. Діагностика псоріатичного артриту на ранніх стадіях патологічного процесу. *Український ревматологічний журнал*. 2020;80(2):36-40

83. Качур ВВ. Клініко-патогенетичні аспекти псоріатичного артриту. *Український ревматологічний журнал*. 2014;(1):58-61.

84. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Baraliakos X, Chakravarty SD, Kollmeier AP, et al. Efficacy of Guselkumab on Axial Involvement in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Sacroiliitis: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 Studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e715–e723.

85. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707.

86. Karmacharya P., Crowson C.S., Bekele D., Achenbach S.J., Davis J.M., Ogdie A., et al. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis over 5 Decades: A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1878.

87. Poggenborg RP, Eshed I, Østergaard M, Sørensen IJ, Møller JM, Madsen OR, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial

spondyloarthritis, and healthy subjects assessed by ‘head-to-toe’ whole-body MRI and clinical examination. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):823-829.

88. Tucker LJ, Coates LC, Helliwell PS. Assessing disease activity in psoriatic arthritis: a literature review. *Rheumatology and Therapy.* 2019;6:23-32.

89. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(5):811-818.

90. Lubrano E, Scriffignano S, Azuaga AB, Ramirez J, Cañete JD, Perrotta FM. Impact of Comorbidities on Disease Activity, Patient Global Assessment, and Function in Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol. Ther.* 2020;7:825-836.

91. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11): 64–85.

92. Coates LC., Soriano ER., Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2021. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18:465-79.

93. Łosińska K, Korkosz M, Kwaśny-Krochin B. Endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia.* 2019;57(2):100-5.

94. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776.
95. Smiyan S, Koshak B, Komorovsky R, Slaba U, Bilukha A. Diagnostic challenge of tuberculosis in systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2023;43(11):2131–39.
96. Lam SH, So H, Cheng IT, Li EK, Wong P, Li TK, et al. Association of C-reactive protein and non-steroidal anti-inflammatory drugs with cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis: a time-dependent Cox regression analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21102771
97. Lucasson F, Kiltz U, Kalyoncu U, et al. Disparities in healthcare in psoriatic arthritis: an analysis of 439 patients from 13 countries. *RMD Open.* 2022;8(1):e002031.
98. Løgstrup BB. Heart Failure in Rheumatic Disease: Secular Trends and Novel Insights. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(1):67-79.
99. Weber B, Liao KP. Evidence for Biologic Drug Modifying Anti-Rheumatoid Drugs and Association with Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Inflammatory Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(1):165-178.
100. Perez-Chada L.M., Merola J.F. Comorbidities Associated with Psoriatic Arthritis: Review and Update. *Clin. Immunol.* 2020;214:108397.
101. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2018;14(5):405-17.
102. Coates LC, Orbai AM, Morita A, Benichou O, Kerr L, et al. Achieving minimal disease activity in psoriatic arthritis predicts meaningful improvements in patients' health-related quality of life and productivity. *BMC Rheumatology.* 2018;2(1):1-8.
103. Toussirot E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol.* 2022;13:970371.
104. Teklu M, Parel PM, Mehta NN. Psoriasis and Cardiometabolic

Diseases: The Impact of Inflammation on Vascular Health. *Psoriasis (Auckl)*. 2021;11:99-108

105. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on cardiovascular risk and obesity in psoriatic arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:742713.

106. Ortolan A, Lorenzin M, Tadiotto G, Russo FP, Oliviero F, Felicetti M, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2843–50.

107. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(1):e0004.

108. Tejada B, Joehanes R, Hwang SJ, et al. Systemic Inflammation is Associated with Cardiometabolic Risk Factors and Clinical Outcomes. *J Inflamm Res*. 2022;15:6891-6903.

109. Popescu ND, Dima A, Berza IA, et al. AB0954 Concordance between different comorbidities scores in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:1605-1606.

110. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Multimorbidity and comorbidity in psoriatic arthritis – a perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(10):963-972.

111. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35.

112. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35-43.

113. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-383.

114. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Psoriatic Arthritis Comorbidity Index: Development and Validation of A New Specific Tool for

Classifying Prognostic Comorbidity in Psoriatic Arthritis Patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:89.

115. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu JJ. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(4):425-442.

116. Callahan LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1995;8(4): 229-241.

117. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713-22.

118. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis care & research.* 2015;67(7):1015-1021.

119. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, 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(2):326-332.

120. Mauro D, Nerviani A. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus: pathogenesis, assessment and therapeutic opportunities. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2018;13(3):192-198.

121. Харкевич Т. Endothelium dependent and endothelium independent regulation of vessels in patients with systemic lupus erythematosus with the classic risk factors of atherosclerosis. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2012;3(69):94-6.

122. Сміян СІ., Кошак БО, Білуха АВ, Кошак ДО. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на анкілозивний спондилоартрит. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2018;2:54-8.

123. Pina Vegas L, Le Corvoisier P, Penso L, Paul M, Sbidian E, Claudepierre P. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1589-99.

124. Peluso R, Caso F, Tasso M, et al. Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):199-209

125. Brezinski A, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):513-528.

126. Francis AA, Pierce GN. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):77.

127. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Care Res*. 2007;57(2):287-293.

128. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. In: *Hypertension: From Basic Research to Clinical Practice*. 2017:511-540.

129. Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Clin. and experim. pathol*. 2017;16(59):160-163.

130. Marunich RY, Gornitska OV, Gudzenko AV, Salnyk OO, Grabovsky OO, Bereznytskyi GK, Makogonenko YM. The role of endothelium in the regulation of blood aggregation in norm, atherosclerosis, and arterial hypertension. *Fiziologichnyi Zhurnal (Physiological Journal)*. 2021;67(3).

131. Van Boven AJ, Jukema JW, Paoletti R. Endothelial dysfunction and dyslipidemia: possible effects of lipid lowering and lipid modifying therapy. *Pharmacol Res*. 1994;29(3):261-272.

132. Luchetti F, Crinelli R, Nasoni MG, Benedetti S, Palma F, Fraternali A, Iuliano L. LDL receptors, caveolae and cholesterol in endothelial dysfunction: oxLDLs accomplices or victims? *Br J Pharmacol.* 2021;178(16):3104-3114.
133. Frasci Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia (a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities. *Anatol J Cardiol.* 2020;23(2):60-69.
134. Hermida N, Balligand JL. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(8):1216-1237.
135. van der Valk FM, Bernelet Moens SJ, Verweij SL, Strang AC. Increased arterial wall inflammation in patients with ankylosing spondylitis is reduced by statin therapy. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10): 1848-51.
136. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1;7(7):760-769.
137. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis, and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40(3):180-196.
138. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983-1992.
139. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2004;9(2):1118-1135.
140. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction. *Angiology.* 2020;71(5):397-410.
141. Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. *Blood pressure.* 2000;9(1):4-15.]
142. Takase B, Hamabe A, Satomura K, et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for

predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ. J.* 2006;70: 49-56.

143. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007;115:2390-2397.

144. Roth G, Balligand JL, Dessy C. Vasodilatory mechanisms of beta receptor blockade. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(4): 310-7.

145. Gao Y, Vanhoutte PM. Nebivolol: an endothelium-friendly selective  $\beta_1$ -adrenoceptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(1): 16-21.

146. Stavrinou E, Koumaras C, Tziomalos K, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(2): 74-82.

147. Peller M, Ozierański K, Balsam P, Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J.* 2015;22(6): 708-16.

148. Radenković M, Stojanović M, Nešić IM, Prostran M. Angiotensin receptor blockers & endothelial dysfunction: Possible correlation & therapeutic implications. *Indian J Med Res.* 2016;144(2):154.

149. Plavnik FL, Ajzen SA, Christofalo DMDJ, Barbosa CSP, Kohlmann O. Endothelial function in normotensive and high-normal hypertensive subjects. *J Hum Hypertens.* 2007;21(6):467-472.

150. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(1):42-60.

151. Takase B, Hamabe A, Satomura K, et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ. J.* 2006;70: 49-56.



152. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M, Higashi Y, Oshima T, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol*. 2005;28(10):460-466.
153. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):111-118.
154. Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Bletsas E, Panoilia ME, Oikonomou IN, et al. Coronary artery disease and endothelial dysfunction: novel diagnostic and therapeutic approaches. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1052-1080.
155. Mehta A, Patel J, Al Rifai M, Ayers CR, Neeland IJ, Kanaya AM, Kandula N. Inflammation and coronary artery calcification in South Asians: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) study. *Atherosclerosis*. 2018;29(270): 49-56.
156. Frick M., Schwarzacher, S. P., Alber, H. F., Rinner, A., Ulmer, H., Pachinger O, et al. Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1825-1830.
157. Weiss N, Zhang YY, Heydrick S, Bierl C, Loscalzo J. Over-expression of cellular glutathione peroxidase rescues homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12503–12508
158. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43:1299–1306
159. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules*. 2014;19(12):21183-99.
160. Chen LT, Xu TT, Qiu YQ, Liu NY, Ke XY, Fang L. Homocysteine induced a calcium-mediated disruption of mitochondrial function and dynamics in

endothelial cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(5):e22737.

161. Lai YC, Pan KT, Chang GF, Hsu CH, Khoo KH, Hung CH, Jiang YJ, et al. Nitrite-mediated S-nitrosylation of caspase-3 prevents hypoxia-induced endothelial barrier dysfunction. *Circ Res*. 2011;109(12): 1375-86.

162. Whiteman M, Winyard PG. Hydrogen sulfide and inflammation: the good, the bad, the ugly and the promising. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(1):13-32.

163. Chen HJ, Qian L, Li K, Qin YZ, Zhou JJ, Ji XY, Wu DD. Hydrogen sulfide-induced post-translational modification as a potential drug target. *Genes Dis*. 2022;10(5):1870-1882.

164. Ahmad FU, Sattar MA, Rathore HA, Abdullah MH, Tan S, Abdullah NA, Johns EJ. Exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) reduces blood pressure and prevents the progression of diabetic nephropathy in spontaneously hypertensive rats. *Renal failure*. 2012;34(2):203–210.

165. Roubenne L, Marthan R, Le Grand B, Guibert C. Hydrogen Sulfide Metabolism and Pulmonary Hypertension. *Cells*. 2021;10(6):1477.

166. Bhatia M, Gaddam RR. Hydrogen Sulfide in Inflammation: A Novel Mediator and Therapeutic Target. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(17):1368-1377.

167. Kumar A, Bhatia M. Role of Hydrogen Sulfide, Substance P and Adhesion Molecules in Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12136.

168. Whiteman M, Li L, Rose P, Tan CH, Parkinson DB, Moore PK. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macro-phages. *Antioxidants & redox signaling*. 2010;12(10):1147–1154.

169. Zhang H, Qin P, Wang J. Hydrogen sulfide inhibits inflammation and improves chronic renal failure through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Panminerva Med*. 2021;63(2):244-245.

170. Li L, Rossoni G, Sparatore A, Lee LC, Del Soldato P, Moore PK. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative.

Free radical biology & medicine. 2007;42(5):706–719.

171. Li L., Salto-Tellez M., Tan C.H., Whiteman M., Moore P.K. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. *Free Radic. Biol. Med.* 2009;47:103–113.

172. Rose P, Dymock BW, Moore PK. GYY4137, a novel water-soluble, H<sub>2</sub>S-releasing molecule. *Methods Enzymol.* 2015;554:143-67.

173. Sunzini F, De Stefano S, Chimenti MS, Melino S. Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 11;21(4):1180. doi: 10.3390/ijms21041180. Erratum in: *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):

174. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochem Biophys.* 2010;57(2-3):49-58.

175. Zhang YL, Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10): 1057-69

176. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2): 83-94.

177. Altaany Z, Moccia F, Munaron L, Mancardi D, Wang R. Hydrogen sulfide and endothelial dysfunction: relationship with nitric oxide. *Curr Med Chem.* 2014;21(32): 3646-61.

178. Pacher P, Beckman J, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews.* 2007;87(1): 315-424.

179. Boniface K, Bak-Jensen KS, Li Y, Blumenschein WM, McGeachy MJ, McClanahan TK, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling. *J Exp Med.* 2009;206:535-548.

180. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1802-9.

181. Tsutsui M, Shimokawa H, Otsuji N. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases/ *Pharmacol. Ther.* 2010;128: 499-508.
182. Dounald JA, Forgan LG, Cameron MS. The evolution of nitric oxide signalling in vertebrate blood vessels. *J Comp Physiol B.* 2015;185(2): 153-71.
183. deala Paz N, Walshe T, Leach L, Saint-Geniez M. Role of shear-stress-induced VEGF expression in endothelial cell survival. *J Cell Sci.* 2012;125(4): 831-843.
184. Prame KK, Nicholls AJ, Wong CHY. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease. *Cell Tissue Res.* 2018;31.
185. Keles N., Aksu F, Aciksari G, Yilmaz Y, Demircioglu K, Kostek O, Cekin ME. Is triglyceride/HDL ratio a reliable screening test for assessment of atherosclerotic risk in patients with chronic inflammatory disease? *North Clin Istanbul.* 2016;25;3(1): 39-45.
186. Doung JY, Qin LQ, Zhang Z. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure:a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.* 2011;162(6):959-965.
187. Tu Sun L, Bai H, Yang T. Increase in fasting vascular endothelial function after shorttermoral L-arginine is effective when baseline flow-mediateddilation is low: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89: 77-84.
188. Shimabukuro M. L-Arginine, Nitric Oxide, and Endothelial Dysfunction Underlying Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD). *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(10):1311-1312.
189. Ciccia F, Alessandro R, Rizzo A, Principe S, et al. Interleukin-22 and interleukin-22-producing NKp44+ natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64: 1869-870.
190. Gupta V, Sachdeva S, Khan AS, Haque SF. Endothelial dysfunction

and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(1): 97-103.

191. Sarojini A, Sai Ravi Shanker A, Anitha M. Inflammatory Markers- Serum Level of C-Reactive Protein, Tumor Necrotic Factor- $\alpha$ , and Interleukin-6 as Predictors of Outcome for Peripartum Cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol India.* 2013;63(4): 234-9.

192. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Influence of pain score measured by a visual analog scale (PS-VAS) on the Health Assessment Questionnaire Disability Index and 28-joint Disease Activity Index with C-reactive protein in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(11): 1955–61.

193. Rossi R, Nuzzo A, Olaru AI, Origliani G, Modena MG. Endothelial function affects early carotid atherosclerosis progression in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertens.* 2011;29(6): 1136-44.

194. Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: the role of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:1-10.

195. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., Grasso G., la Barbera L., Ciccia F., Guggino G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front. Immunol.* 2021;12:637829

196. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021;9(7):781.

197. Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp Mol Med.* 2021;53(7):1116-1123.

198. Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, De Palo M, Massari F, Giordano P, Ciccone MM. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. *Free Radic Res.* 2019;53(6):579-595.

199. Kiliç Y, Erdogan DG, Baykul M, Nas K. Examining the functions of

the vascular endothelial growth factor/hypoxia-inducible factor signaling pathway in psoriatic arthritis. *Arch Rheumatol.* 2023;38.

200. Luengas-Martinez A, Hardman-Smart J, Paus R, Young HS. Vascular endothelial growth factor-A as a promising therapeutic target for the management of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2020;29(8):687-698.

201. Luengas-Martinez A, Paus R, Young HS. A novel personalized treatment approach for psoriasis: anti-vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) therapy. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):782-791.

202. Yazir MG, Ediboglu ED, Alp G, Cinakli H, Aysin İK, Erpek E, et al. AB0773 Serum VEGF level may have a role in the evaluation of treatment response and disease activity during TNFi therapy in patients with AxSpA.

203. De Lorenzis E, Di Giorgio A, Natalello G, Nesci A, Tanti G, Rubortone P, et al. Depression and endothelial dysfunction in psoriatic arthritis: Is there any possible relationship? *Front Med.* 2021;8:669397.

204. Syngle A, Garg N, Krishan P. OP0006 Improvement of endothelial dysfunction and inflammation in psoriatic arthritis: IMPROVE-PSA study. 2019;68:68.

205. Michalska A, Teichman R, Kręcisz B, Siudak Z, Stępień R, Sadowski M. Cardiovascular risk in patients with plaque psoriasis and psoriatic arthritis without a clinically overt cardiovascular disease: The role of endothelial progenitor cells. *Adv Dermatol Allergol.* 2020;37(3):299-305.

206. Ozcan BG, et al. POS1095 Relationship between plasma IL-12, IL-23 levels and endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis. 2022;874-875.

207. Sharma A, Reddy MH, Sharma K, Dogra S, Vijayvergiya R. Study of endothelial dysfunction in patients of psoriatic arthritis by flow-mediated and nitroglycerine-mediated dilatation of the brachial artery. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(3):300-304.

208. Wegner J, Karbach S, Drosos I, Schnorbus B, Muxel S, Schmidt F, et

al. TNF- $\alpha$  blockade may lead to improvement of vascular function in psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2022;31(2):237-241.

209. Mazzoccoli G, Notarsanto I, de Pinto GD, Pia Dagostino M, De Cata A, D'Alessandro G, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med.* 2010;5:495-500.

210. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade. *Clin Rheumatol.* 2010;29:763-770.

211. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010;55(2):333-338.

212. Perticone F, Maio R, Perticone M, Miceli S, Sciacqua A, Tassone EJ, Shehaj E, et al. Endothelial dysfunction predicts regression of ensive cardiac mass. *Int J Cardiol.* 2013;167(4): 1188-92.

213. Вантюх НВ, Лемко ОІ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: можливості немедикаментозного лікування (огляд літератури та власний досвід). *Запорізький медичний журнал.* 2021;23(5):708-714.

214. Катеринчук ІІ. Корекція ендотеліальної дисфункції як важлива складова зменшення кардіоваскулярного ризику: протекторні властивості аргініну. *ПЛ.* 2017;6(4):21-26

215. Matli K, Al Kotob A, Jamaledine W, Al Osta S, Salameh P, Tabbikha R, et al. Managing endothelial dysfunction in COVID-19 with statins, beta blockers, nicorandil, and oral supplements: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Transl Sci.* 2022;15(10):2323-2330.

216. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015;7(11):719.

217. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-321.
218. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, Santulli G. SGLT2 inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension.* 2022;79(8):1633-1643.
219. Ming XF, Rajapakse AG, Carvas JM, Ruffieux J, Yang Z. Inhibition of S6K1 accounts partially for the anti-inflammatory effects of the arginase inhibitor L-norvaline. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:1-7.
220. Singh G, Sharma B, Jaggi AS, Singh N. Efficacy of bosentan, a dual ETA and ETB endothelin receptor antagonist, in experimental diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and associated dementia in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;124:27-35.
221. Orozco-Gutiérrez JJ, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Díaz O, Valdespino-Trejo A, Narváez-David R. Effect of L-arginine or L-citrulline oral supplementation on blood pressure and right ventricular function in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Cardiol J.* 2010;17(6):612-8.
222. Ugusman A, Kumar J, Aminuddin A. Endothelial function and dysfunction: Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Pharmacol Ther.* 2021;224:107832.
223. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):e108-e114.
224. Cotakeishi Y. The nitric oxide synthase family and left ventricular diastolic function. *Circ J.* 2010;74(12): 2556-7.
225. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev.* 2003 Jan;8(1):71-86
226. Crabtree M, Channon K. Synthesis and recycling of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Nitric Oxide.* 2011;25(2):81-88.



227. Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL, Kassahun H, Chen L, Wasserman SM, et al. Persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein(a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2775-81.

228. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [Цитовано 2023 Aug 15]. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>

229. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Virani SS, Braun LT, et al.

2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1046-e1081

230. Cleveland Clinic. Statins. [Internet]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/22282-statins>

231. Harvard Health Publishing. Understanding statin intensity. Ask the doctor. [Internet]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/understanding-statin-intensity>

232. Ikdahl E, Hisdal J, Rollefstad S, Olsen IC, Kvien TK, Pedersen TR, Semb AG. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:279.

233. Zhao Z, Wang X, Lu M, Gao Y. Rosuvastatin Improves Endothelial Dysfunction in Diabetes by Normalizing Endoplasmic Reticulum Stress via Calpain-1 Inhibition. *Curr Pharm Des*. 2023 Oct 20.

234. Timár O, Szekanecz Z, Kerekes G, Végh J, Oláh AV, Nagy G.

Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis--a prospective case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):105.

235. Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(4):381-392.

236. Boutari C, Karagiannis A, Athyros VG. Rosuvastatin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemia and hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(7):575-80.

237. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadou C, Kampoli AM, Stougiannos P, Papageorgiou N. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):87-91.

238. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(3):378-90

239. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):189-201.

240. Asano N, Hishiyama S, Ishiyama T, Kotoda M, Matsukawa T. Effects of  $\beta_1$ -adrenergic receptor blockade on the cerebral microcirculation in the normal state and during global brain ischemia/reperfusion injury in rabbits. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):13.

241. Yetter B, García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1): 9-15.

242. Theis V, Theiss C. VEGF - A Stimulus for Neuronal Development and Regeneration in the CNS and PNS. *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19(6):589-97.

243. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Calcium channel blockers in restoration of endothelial function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current medicinal chemistry.* 2019;26(29):5579-95.

244. Murugan D, Lau YS, Lau CW, Mustafa MR, Huang Y. Correction: Angiotensin 1-7 Protects against Angiotensin II-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Endothelial Dysfunction via Mas Receptor. *PLoS One*. 2016;11(1): e0147892.
245. Mitrovic V, Klein HH, Krekel N, Kreuzer J, Fichtlscherer S, Schirmer A. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis. *Z Kardiol*. 2005;94(5): 336-42.
246. Busse R, Fleming I, Hecker M. Endothelium-derived bradykinin: implications for angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 5: S31-6.
247. Ancion A., Tridetti J, Nguyen Trung ML, Oury C, Lancellotti P. A review of the role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibitors: focus on perindopril. *Cardiology and therapy*. 2019;8:179-191.
248. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(14):3458.
249. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med*. 2013;125(4):154-68.
250. Jenkins ND, Rogers EM, Banks NF, Tomko PM, Sciarrillo CM, Emerson SR. Childhood psychosocial stress is linked with impaired vascular endothelial function, lower SIRT1, and oxidative stress in young adulthood. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;321(3):532-541.
251. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:309–321
252. Remme WJ. Secondary Prevention of Coronary Artery Disease and the Choice of the ACE Inhibitor Why EUROPA and not PEACE. *Cardiovasc*

Drugs Ther. 2007;21:405–407

253. Nenalan O, Korkmaz H, Karaca I, Koç M, Yilmaz M, Bilen MN. Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension. *Endothelium*. 2008;15(3): 149-55

254. Colonna VDG, Rossoni G, Rigamonti AE, Bonomo S, Manfredi B, Berti F. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. *European journal of pharmacology*. 2002;450(1):61-66.

255. Dalbeth N, Edwards J, Fairchild S, Callan M, Hall FC. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology*. 2005;44(1):24-31.

256. Smiyan SI, Koshak BO, Slaba US. Using quinapril and l-arginine for correction endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis and arterial hypertension. 2018Вісник наукових досліджень. 2018;2: 29-33.

257. Azzouz B, Morel A, Kanagaratnam L, Herlem E, Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf*. 2019 Dec;42(12):1507-1513.

258. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):973-982.

259. Barkhordarian M, Lawrence JA, Ulasan S, Erbay MI, Aronow WS, Gupta R. Benefit and risk evaluation of quinapril hydrochloride. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(4):271-277.

260. Cacanyiova S, Cebova M, Simko F, Baka T, Bernatova I, Kluknavsky M. The effect of zofenopril on the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats treated with the ACE2 inhibitor MLN-4760. *Biol Res*. 2023;56(1):55.

261. Palić B, Brizić I, Sher EK, Cvetković I, Džidić-Krivić A, Abdelghani HTM, Sher F. Effects of Zofenopril on Arterial Stiffness in Hypertension Patients.

Mol Biotechnol. 2023;1-13.

262. Volpe M, Pegoraro V, Heiman F, Cipelli R. Extemporaneous combination therapy with amlodipine/zofenopril in hypertensive patients: a real-world data analysis in Italy. *Curr Med Res Opin.* 2023;28:1-9.

263. Borghi C, Ambrosio G, Van De Borne P, Mancia G. Zofenopril: Blood pressure control and cardio-protection. *Cardiol J.* 2022;29(2):305-318.

264. DeForrest JM, Waldron TL, Krapcho J, Turk C, Rubin B, Powell JR, et al. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;13(6):887-894.

265. Borghi C, Omboni S. Angiotensin-converting enzyme inhibition: beyond blood pressure control—The role of zofenopril. *Adv Ther.* 2020;37:4068-4085.

266. Desideri G, Grassi D, Croce G, Bocale R, Tiberti S, Evangelista S, Necozone S, Di Orio F, Ferri C. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:305087.

267. Terzuoli E, Monti M, Vellecco V, Bucci M, Cirino G, Ziche M, Morbidelli L. Characterization of zofenoprilat as an inducer of functional angiogenesis through increased H<sub>2</sub>S availability. *Br J Pharmacol.* 2015;172(12):2961-2973.

268. Bucci M, Vellecco V, Cantalupo A, Brancaleone V, Zhou Z, Evangelista S, et al. Hydrogen sulfide contributes to the peripheral vascular effects of zofenopril, acting independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res.* 2014;102(1):138-147.

269. Dillon GA, Stanhewicz AE, Serviente C, Greaney JL, Alexander LM. Hydrogen sulfide-dependent microvascular vasodilation is improved following chronic sulfhydryl-donating antihypertensive pharmacotherapy in adults with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;321(4):728-734.

270. Barna OM. Додаткові можливості зофеноприлу в кардіології. Ліки України. 2018;1(217):24-26
271. Барна OM, Снігир НВ. Сірководень—важлива сигнальна молекула в патогенезі серцево-судинних хвороб: можливості терапевтичного впливу. Ліки України. 2017;4(210):22-24.
272. Lareb. Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors and psoriasis [Інтернет]. Lareb. 2015. Available from: [https://www.lareb.nl/media/2956/signals\\_2015\\_ace\\_inhibitors\\_psoriasis.pdf](https://www.lareb.nl/media/2956/signals_2015_ace_inhibitors_psoriasis.pdf)
273. Камінський ДВ, Крицишин АП, Єлісеєва ОП, Лесик РБ. Донори H<sub>2</sub>S у створенні інноваційних лікарських засобів. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2017;15(2):27-46.
274. Powell CR, Dillon KM, Matson JB. A review of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. Biochemical pharmacology. 2018;149:110-123.
275. Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. Biosci Rep. 2019 Nov 29;39(11):BSR20190867
276. Yuan D, Chu J, Lin H, Zhu G, Qian J, Yu Y. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2023;9:1109445.
277. Постовітенко КП, Артемчук МА, Пентюк ОО, Луцюк МБ, Харковенко РВ, Тертишна ОВ. Синдром гіпергомоцистеїнемії: етіопатогенез та фармакологічні аспекти (огляд літератури). ВНМУ. 2009
278. Заїчко НВ, Артемчук МА. Вплив вітамінно-мікроелементного комплексу та бетаїну на стан системи гемостазу в щурів з гіповітамінозно-метіоніною гіпергомоцистеїнемією. Медична хімія. 2010;12(4):72-78.
279. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. Annu Rev Med. 2009;60:39-54.
280. Touam M, Zingraff J, Jungers P, Chadeaux-Vekemans B, Drüeke T, Massy ZA. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients

by intravenous folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int.* 1999 Dec;56(6):2292-6.

281. Kang SS, Rosenson RS. Analytic approaches for the treatment of hyperhomocysteinemia and its impact on vascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32:233-240.

282. Chiu YW, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Pharmacological dose of vitamin B12 is as effective as low-dose folinic acid in correcting hyperhomocysteinemia of hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31(4):278-283.

283. Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, Fuller MC, Lerner ZI, Sibley GT, et al. Folic acid supplementation in patients with elevated homocysteine levels. *Adv Ther.* 2020;37:4149-4164.

284. Артемчук МА. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження) [дисертація канд. мед. наук]. Київ; Спеціальність 14.03.05, Фармакологія; 2008.

285. Sahen J, Shang Q, Tam L. Targeting inflammation in the prevention of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis and systemic diseases. *Transl Res.* 2016;167(1): 138-51

286. Stanislavchuk M, Zaichko K, Sulaiman A. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism As a Risk Factor of Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Inarthritis & rheumatology.* 2017;69:111

287. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю “Ревматологія № 676, від 2.10.2006р. [Інтернет]. Київ. Доступно на: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20061012\\_676.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html)

288. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73.

289. Ocampo V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research.* 2019;8.

290. Mahdavi-Roshan M, Mozafarihashjin M, Shoaibinobarian N,

Ghorbani Z, Salari A, Savarrakhsh A. Evaluating the use of novel atherogenicity indices and insulin resistance surrogate markers in predicting the risk of coronary artery disease: a case–control investigation with comparison to traditional biomarkers. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):126.

291. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Arch Med Res.* 2019;50(5):285-294.

292. Курята ОВ, Сіренко ОЮ. Добовий профіль артеріального тиску, ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та ефективність застосування аторвастатину. *Сімейна медицина.* 2015;(3):155-159.

293. Allanore Y, Bozzi S, Terlinden A, Huscher D, Amand C, Soubrane C. Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) use in modelling disease progression in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an analysis from the EUSTAR database. *Arthritis research & therapy.* 2020;22(1):1-11.

294. Queiro R, Morante I. PsAID High-impact Disease in Psoriatic Arthritis: A Component Weighting Analysis of the Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index. *J Rheumatol.* 2021;48(12):1886-8.

295. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.

296. Zhao D, Liu J, Xie W, Qi Y. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):301-311.

297. Yarema N, Kotsiuba O, Krytsky T, Marushchak M, Krynytska I. Peculiarities of arterial hypertension in postmenopausal women with bone mineral density disorders and dyslipidemia. *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(283):5-9.



298. Ippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611): 136.
299. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Foddai SG, Arbrile M, Rubini E, et al. Assessing the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: QRISK and GAPSS scores head-to-head. *Int J Cardiol*. 2022;363:185-189.
300. Summers DJ. Cardiovascular disease: what does QRISK actually measure? *BMJ*. 2023;382.
301. Welcome to the QRISK®3 risk calculator [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: [www.qrisk.org](http://www.qrisk.org)
302. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1979;237(3):214.
303. Tao LC, Xu JN, Wang TT, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):68.
304. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
305. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019;163(3):187–199.
306. Salazar, J., Bermudez, V., & Calvo, M. (2018). Optimal cutoff for the assessment of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *Version 3. F1000Res.*; 6: 1337.
307. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media

thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens.* 2002;20:2317-25.

308. Celermajer DS, Sorensen KE., Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340: 1111-1115.

309. Boos C, Soor S, Kang D. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007;28: 1092-1101.

310. Koshak BO. Serum levels of circulating endothelial cells as a marker of endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2017;5(3):957–963.

311. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov.* 1978;27(2):140-4.

312. Сівак ВВ. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові. Патент No u 2007 02080 (Україна) 25012 УМПК G01N33/55. Бюл.;11: 2.

313. Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022;80(1):7-14.

314. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:1179573520962230.

315. Shen X, Pattillo CB, Pardue S, Bir SC, Wang R, Kevil CG. Measurement of plasma hydrogen sulfide in vivo and in vitro. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(9):1021-31.

316. Richardson CJ, Magee EA, Cummings JH. A new method for the determination of sulphide in gastrointestinal contents and whole blood by microdistillation and ion chromatography. *Clin Chim Acta.* 2000;293(1-2):115-25.

317. Whiteman M, Moore PK. Hydrogen sulfide and the vasculature: a novel vasculoprotective entity and regulator of nitric oxide bioavailability? *J Cell Mol Med.* 2009;13(3):488-507.

318. Peng H, Cheng Y, Dai C, King AL, Predmore BL, Lefer DJ, Wang B. A fluorescent probe for fast and quantitative detection of hydrogen sulfide in blood. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011;50(41):9672-5.

319. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-712.

320. Рамизес АККУПРО®. Інструкція застосування препарату [Інтернет]. К.: Нормативно-директивні документи МОЗ України. Доступно на: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35043>

321. Аторіс®. Інструкція застосування препарату [Інтернет]. К. : Нормативно-директивні документи МОЗ України. Доступно на: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35043>

322. Зокардіс®. Інструкція застосування препарату [Інтернет]. К. : Нормативно-директивні документи МОЗ України. Доступно на: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35043>

323. Клівас®. Інструкція застосування препарату [Інтернет]. К. : Нормативно-директивні документи МОЗ України. Доступно на: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=35043>

324. Landewé R, and van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7): 47.

325. Littlewood S, MacPhie E. Evaluation of a Psoriatic Arthritis Response Criteria Standardization Training Session for Clinicians, *Rheumatology.* 2014;53(1):152.

326. Santos H, Eusébio M, Borges J, Gonçalves D, Ávila-Ribeiro P, Faria DS et al. Effectiveness of early adalimumab therapy in psoriatic arthritis patients from Reuma.pt – EARLY PsA. *Acta Reumatol Port.* 2017;42(4):287-299.

327. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B, Hrymalyuk O, Smiyan V. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів із псоріатичним артритом.

Family medicine. European practices. 2022;1-2:43-47.

328. Smiyan S., Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.

329. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(1):4-18.

330. Duerden M, O'Flynn N, Qureshi N. Cardiovascular risk assessment and lipid modification: NICE guideline. British Journal of General Practice. 2014;65(636):378-380.

331. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Pflugers Arch. 2010;459(6):1005-13.

332. Smiyan SI, Bilukha AV, Koshak BO. Modern determinants of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis: relation to disease activity and severity. The Egyptian Rheumatologist. 2024;46:1-5.

333. Білуха АВ. Циркуючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4–11

334. Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. ЗКЕМ. 2023;1:168-75

335. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B. POS1065 Circulating Endothelial Cells as a Marker of Cardiovascular Diseases in Patients with Psoriatic Arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2021;80(1):811-811.

336. Smiyan S, Bilukha A. AB0567 Using Q-RISK Scale for Checking Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. 2021;1320-1321.

337. Білуха АВ. Визначення серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу

студентів та молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 8.

338. Білуха АВ. Стан вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. В: Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021; 2021 квіт. 15-16; Запоріжжя. – Запоріжжя: ЗДМУ; 2021. с. 87.

339. Білуха АВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 7.

340. Білуха АВ. Фактори серцево-судинного ризику у пацієнтів з псоріатичним артритом. В: Матеріали XVI всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини, 2022 листоп. 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022. с. 21-22.

341. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 20.11.2015 № 762 уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги псоріаз, включаючи псоріатичні артропатії

342. Хімїон ЛВ, Бойко АВ. Фактори ризику серцево-судинних захворювань у хворих на псоріатичний артрит. Семейная медицина. 2018;1:69-72

343. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):59.

344. Ждан ВМ, Ткаченко МВ, Бабаніна МЮ, Кітура ЄМ, Волченко ГВ. Коморбідні стани у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):137–142.

345. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Skov L, Hansen PR. Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriatic arthritis. Ugeskr Laeger.

2018;180(2):V07170526.

346. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaieash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1927-1937.

347. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1149-1160

348. Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, Gavriilaki M, Lazaridou E, Patsatsi A. Endothelial Dysfunction in Psoriasis: An Updated Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:864185.

## ДОДАТОК А

### Список опублікованих праць здобувача:

1. Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023;3(93):40-46. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.93.18212
2. Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4-11. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-01
3. Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1(53):168-75. DOI: 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13390
4. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B, Hrymalyuk O, Smiyan V. Особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів із псоріатичним артритом. Family medicine. European practices. 2022;1-2(99-100):43-47. DOI: 10.30841/2307-5112.1-2.2022.260503
5. Smiyan SI, Bilukha AV, Koshak BO. Modern determinants of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis: relation to disease activity and severity. Egyptian Rheumatologist. 2024;46:1-5. DOI: 10.1016/j.ejr.2023.11.001 **SCOPUS** Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S111011642300090X>
6. Білуха АВ. Визначення серцево-судинного ризику у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020. с. 8.

7. Smiyan S, Bilukha A, Koshak B. POS1065 Circulating Endothelial Cells as a Marker of Cardiovascular Diseases in Patients with Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(1):811.

8. Smiyan S, Bilukha A. AB0567 Using Q-RISK Scale for Checking Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;1320-1.

9. Білуха АВ. Стан вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. В: Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021; 2021 квіт. 15-16; Запоріжжя. – Запоріжжя: ЗДМУ; 2021. с. 87.

10. Білуха АВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на псоріатичний артрит. В: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021. с. 7.

11. Білуха АВ. Фактори серцево-судинного ризику у пацієнтів з псоріатичним артритом. В: Матеріали XVI всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених Актуальні питання клінічної медицини, 2022 листоп. 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022. с. 21-22.



## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- підсумкова LXII науково-практична конференція «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини», присвяченій 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського (м. Тернопіль, 13 червня 2019 р.) – *публікація і доповідь*;
- XXIV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня 2020 р.) – *публікація і доповідь*;
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12–14 квітня 2021 р.) – *публікація і доповідь*;
- Annual European Congress of Rheumatology (online, 2–5 червня 2021 р.) – *публікація*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 15–16 квітня 2021 р.) – *публікація*;
- 81 всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (online, м. Запоріжжя, 15–16 квітня 2021 р.) – *доповідь*;
- XVI всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 24–25 листопада 2022 р.) – *доповідь*;
- X науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 27–28 вересня 2022 р.) – *доповідь*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та

- невирішені питання корекції» (м. Чернівці, 16–17 березня 2023 р.) – доповідь;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 26–27 жовтня 2023 р.) – доповідь.

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря  
Клінічної лікарні «Феофанія»

Сакун В.Ю.  
« 5 » 2023р

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувального процесу

- 1. Назва пропозицій для впровадження:** діагностика стану ендотелію у хворих на псоріатичний артрит.
- Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
- 3. Джерело інформації:** 1). Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. ЗКЕМ. 2023;1:168-75. 2). Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина», 2023;46:4–11
- 4. Впроваджено** у Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (03423, Київ, вул. академіка Заболотного, 21)
- 5. Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в лікувальному процесі дозволять покращити якість лікування пацієнтів з псоріатичним артритом
- 6. Термін впровадження:** червень 2023-грудень 2023 р.
- 7. Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в лікувальному процесі.

Керівник Центру ревматології,  
остеопорозу та імунобіологічної терапії  
Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС  
д. мед. н., професор

Головач І. Ю.

« 5 » Вересня 2023р.

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря

Клінічної лікарні «Феофанія»



« 5 » вересня 2023р

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка профілю коморбідності та ключових його факторів ризику у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.
4. **Впроваджено у** Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (03423, Київ, вул. академіка Заболотного, 21)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в лікувальному процесі дозволять покращити якість лікування пацієнтів з псоріатичним артритом
6. **Термін впровадження:** червень 2023- грудень 2023 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в лікувальному процесі.

Відповідальний за впровадження:

Керівник Центру ревматології,  
остеопорозу та імунобіологічної терапії  
Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС  
д. мед. н., професор



Головач І. Ю.

« 5 » вересня 2023р.

## ДОДАТОК В.3



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика стану ендотелію у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** 1). Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. ЗКЕМ. 2023;1:168-75. 2). Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4–11
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 15 від «09» червня 2023 р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення стану ендотелію у хворих анкілозивним спондилоартритом та артеріальною гіпертензією.
6. **Термін впровадження:** червень 2023 р. – червень 2024.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини  
Начально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету  
д. мед. н., професор

Приступа Л.Н.

«20» червня 2023 р.



## ДОДАТОК В.4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка профілю коморбідності та ключових його факторів ризику у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 5 від «09» листопада 2023 р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** листопад 2023- листопад 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини  
Начально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету  
д. мед. н., професор

Приступа Л.Н.

«9» листопада 2023 р.

## ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор  
з науково-педагогічної роботи та лікувальної роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
доцент Тарас КОБРИН,  
16 листопада 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка профілю коморбідності та ключових його факторів ризику у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. С.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету  
(протокол №4 від «16» листопад 2023р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** листопад 2023 - листопад 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальна за впровадження:  
звідувач кафедри внутрішньої медицини №1,  
клінічної імунології та алергології  
ім. С.М. Нейка  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор

Наталія ЧЕРНЮК

«16» листопада 2023 р.

## ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор  
з науково-педагогічної роботи та лікувальної роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
доцент Тарас КОБРИН,  
2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика стану ендотелію у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:** 1). Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. ЗКЕМ. 2023;1:168-75. 2). Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4-11
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. С.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 4 від «16» листопада 2023 р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** червень 2023- червень 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальна за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,  
клінічної імунології та алергології  
ім. С.М. Нейка  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор

Наталія ЧЕРНЮК

«16» жовтня 2023 р.



## ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор  
 КНП «Тернопільська обласна  
 клінічна лікарня» ТОР,  
 Герасимець І.М.  
 (керівник установи, який провів/проводить впровадження)



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка профілю коморбідності та ключових його факторів ризику у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - 1). Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 - червень 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в лікувально-профілактичній діяльності.

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач ревматологічного відділення  
 КНП «Тернопільська обласна  
 клінічна лікарня» ТОР

Маховська О.С.

«30» жовтня 2023 р.

## ДОДАТОК В.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор  
КНП «Тернопільська обласна  
клінічна лікарня» ТОР,  
Герасимець І.М.  
(керівник установи, який провів/проведене впровадження)

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до лікувального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика стану ендотелію у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - 1). Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;1:168-75.
  - 2). Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4-11
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 - червень 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в лікувально-профілактичній діяльності.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач ревматологічного відділення  
КНП «Тернопільська обласна  
клінічна лікарня» ТОР

Маховська О.С.

«4» вересня 2023 р.

## ДОДАТОК В.9

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету,  
проф. Шульгай А.Г.  
(керівник установи, в якій проведене впровадження)  
«4» вересня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** діагностика стану ендотелію у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Воли, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**
  - 1). Сміян СІ, Білуха АВ, Балабан ЛВ. Стан вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на псоріатичний артрит. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2023;1:168-75.
  - 2). Білуха АВ. Циркулюючі ендотеліальні клітини як маркер діагностики дисфункції ендотелію у пацієнтів з псоріатичним артритом. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:4–11
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №3 Тернопільського національного медичного університету І.Я. Горбачевського МОЗ України. (протокол № 1 від «20» серпня 2023 р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 - червень 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3,  
Тернопільського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор

Мартинюк Л.П.

«4» вересня 2023 р.



## ДОДАТОК В.10

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету,  
проф. Шутьгай А.Г.  
(керівник установи, який проведене впровадження)  
*30 жовтня* 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка профілю коморбідності та ключових його факторів ризику у хворих на псоріатичний артрит.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Воли, 1., д. мед. н., професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Білуха Анастасія Вікторівна.
3. **Джерело інформації:**  
1). Smiyan S, Bilukha A. Comorbidity profile assessment in patients with psoriatic arthritis: A comprehensive study. Український ревматологічний журнал. 2023; 93(3):40-46.
4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №3 Тернопільського національного медичного університету І.Я. Горбачевського МОЗ України. (протокол № 3 від «23» жовтня 2023 р.)
5. **Результати впровадження:** Використання результатів дослідження Сміян Світлани Іванівни та Білухи Анастасії Вікторівни в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо вивчення профілю коморбідних захворювань у пацієнтів з псоріатичною артропатією.
6. **Термін впровадження:** жовтень 2023 - червень 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано до застосування в педагогічному процесі, науковій діяльності.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3,  
Тернопільського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор



Мартинюк Л.П.

«30» жовтня 2023 р.